

Eine retrospektive monozentrische Analyse von Patienten mit atypischem
Fibroxanthom, dermalem und pleomorphem Sarkom der Kopf-Hals-Region -
histologische Charakteristika und klinisches Outcome

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae dentariae (Dr. med. dent.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

von Charlotte Anna Diekmann

geboren am 27.10.1989 in Haltern am See

Gutachter

- 1. Prof. Dr. Dr. Stefan Schultze-Mosgau, Universitätsklinik Jena**
- 2. Prof. Dr. Utz Settmacher, Universitätsklinik Jena**
- 3. Prof. Dr. Dr. Martin Klein, Fachklinik Hornheide - Münster**

Tag der öffentlichen Verteidigung: 06. September 2016

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	III
Zusammenfassung	V
1 Einleitung	7
1.1 Relevanz der Studie.....	7
1.2 Einordnung in den historischen Kontext.....	8
1.3 Epidemiologie	11
1.4 Klassifikation der Tumoren.....	13
1.4.1 TMN-Klassifikation.....	13
1.4.2 Stadieneinteilung	14
1.5 Ätiologie und Risikofaktoren	14
1.6 Morphologie und Pathologie	16
1.7 Therapie.....	18
1.8 Prognose und Nachsorge	19
1.9 Differentialdiagnosen	20
2 Ziele der Arbeit	24
3 Methodik	24
3.1 Patientenauswahl.....	24
3.2 Diagnostik und Krankheitsformen	25
3.3 Kategorisierung der Patientendaten	25
3.3.1 Patientenstammdaten	26
3.3.2 Primärtumordaten	26
3.3.3 Therapie des Primärtumors.....	27
3.3.4 Verlaufsdaten.....	27
3.4 Immunhistochemie	28
3.5 Histopathologie der dermalen Sarkome	29
3.6 Elektronische Datenverarbeitung	30
4 Ergebnisse	31
4.1 Tumorcharakteristika	31
4.2 Therapie und Outcome	37
4.3 Metastasierung	41
4.3.1 Analyse der Fernmetastasierung nach Ausschluss atypischer Fibroxanthome	41
4.3.2 Analyse der lokoregionären Metastasierung nach Ausschluss atypischer Fibroxanthome	44
4.3.3 Analyse der Gesamtmetastasierung nach Ausschluss atypischer Fibroxanthome ..	46
4.4 Lokalrezidive.....	49
5 Diskussion	52
5.1 Zielsetzung der Diskussion	52

5.2	Interpretation der Beobachtungen des Ergebnisteils	53
5.2.1	Tumorcharakteristika, Therapie und Outcome	53
5.2.2	Metastasierung	58
4.3.1.1	Fernmetastasierung	59
4.3.1.2	Lokoregionäre Metastasen	60
4.3.1.3	Gesamtmetastasen	60
5.2.3	Lokalrezidive	61
6	Schlussfolgerung	62
	Literatur- und Quellenverzeichnis	64
	Anhang	71
	Ergebnisse ohne Signifikanz ($p > 0,05$)	71
	Lebenslauf	81
	Ehrenwörtliche Erklärung	82
	Tabellenverzeichnis	83
	Abbildungsverzeichnis	84
	Danksagung	85

Abkürzungsverzeichnis

64 PP	Pyrimidin-Pyrimidon (6-4) Photoprodukt
AF	Aggressive Fibromatose
AFX	Atypisches Fibroxanthom
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AK	Antikörper
BCC	Basal cell carcinoma
Ca	Karzinom
CK	Zytokeratin
CPD	Cyclobutan-Pyrimidin-Dimer
DFSP	Dermatofibrosarcoma protuberans
DS	Dermales Sarkom
ED	Erstdiagnose
EMA	Epitheliales Membranantigen
GIST	Gastrointestinale Stromatumoren
IHC	Immunhistochemie
KI	Konfidenzintervall
KIS	Klinisches Informationssystem der Fachklinik Hornheide
MFH	Malignes Fibröses Histiozytom
MW	Mittelwert
NOS	Not otherwise specified
n.s.	nicht signifikant
OP	Operation
p	Korrelationskoeffizient, Signifikanzniveau
PDGFR	Platelet-derived growth factor receptor
PDS	Pleomorphes Dermales Sarkom

PS	Pleomorphes Sarkom
R-Status	Resektionsstatus
SCC	Squamous cell carcinoma
SD	Standardabweichung
SMA	Smooth Muscle Actin
SPSS	Statistical Packet of Social Sciences
TERT	Telomerase reverse transcriptase
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
UPS	Undifferenziertes pleomorphes Sarkom
UV	Ultraviolettstrahlung
WHO	World Health Organization
WLE	Weite Lokale Exzision
Z.n.	Zustand nach

Die Begriffe PDS und DS werden synonym verwandt.

Der Terminus MFH beruft sich auf die veraltete Form des UPS.

MFH, UPS und PS werden synonym verwandt.

Zusammenfassung

Das Atypische Fibroxanthom (AFX) und das Maligne Fibröse Histiozytom (MFH) stellten über Jahrzehnte zwei Entitäten von Weichteiltumoren dar, deren Termini und Klassifikationen sich in stetem Wandel befanden. Die Begriffe Undifferenziertes Pleomorphes Sarkom (UPS) bzw. Pleomorphes Sarkom (PS) sind heute die übliche Bezeichnung für MFH. Heutzutage steht die Begriffsfindung wiederum vor einem Wandel. Die Termini Pleomorphes Dermales Sarkom (PDS) bzw. Dermales Sarkom (DS) werden in neuen Klassifikationen im intermediären Bereich zwischen AFX und PS separat aufgeführt. Darüber hinaus sind die Kriterien zur Klassifikation eines DS bis zum jetzigen Zeitpunkt nur unzureichend geklärt. Analysen und Studien zur Thematik des DS sind in der Literatur rar, obwohl die Wichtigkeit einer genauen Differenzierung der Tumoren, und damit ihre Prognose und Therapie, unerlässlich sind. Bisherige Untersuchungen in diesem Zusammenhang von Miller et al. und Tardio et al. stützen sich auf kleine Fallzahlen von 32 bzw. 18 Fällen.

Ziel ist es, sowohl DS als eigenständige Entität zu etablieren und die Malignitätskriterien für DS und PS genauer zu definieren, als auch die Benignität der AFX hervorzuheben. Durch eine Festlegung der diagnostischen Kriterien könnte die Hypothese, dass es sich bei AFX um benigne, nicht metastasierende und selten zu Lokalrezidiven neigende Tumoren handelt, bestätigt werden. Zudem werden Tumorcharakteristika, der klinische Verlauf und das Outcome der Patienten in Bezug auf Rezidivhäufigkeit und Metastasierungsrisiko analysiert.

Aus dem Patientengut der Fachklinik Hornheide der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster werden anhand dieser Studie im Zeitraum von 2005 bis 2014 sämtliche Patienten mit AFX und MFH nach histologischen, immunhistochemischen und klinischen Parametern identifiziert. Um die relevanten Daten und Krankengeschichten der Patienten vergleichen zu können, wird eine Variablenkodierung und ein gezieltes Eingabeformat für die Tumorklassifikationen geschaffen. Innerhalb dieser Studie wird ein Patientenkollektiv von 192 C49.0-Hauttumoren identifiziert, die Merkmalsträger sind. 157 Tumoren werden histomorphologisch und immunhistochemisch reevaluiert. Bei 36 Fällen liegt kein ausreichendes histologisches Material vor, da die Tumorresektion alio loco stattfand.

Nach abschließender histologischer Einordnung und neuer Klassifikation können 156 AFX, 24 MFH und 12 nicht anders klassifizierte Tumoren (NOS) in 93 AFX, 85 DS und 14 PS eingeteilt werden.

Das AFX ist ein oberflächlich liegender, kleiner solider Hauttumor, der anhand dieser Ergebnisse nie Metastasen ausbildet und nur in seltenen Fällen ein Lokalrezidiv entwickelt. Das DS stellt, ebenso wie das AFX, einen sonnenexponierten Tumor im Kopf-Hals-Bereich dar, der allerdings mit einem größerem Durchmesser sowie tiefer Infiltration der Hautschichten, perineuraler und lymphovaskulärer Invasion sowie Nekrosen einhergehen kann. Metastasen und Lokalrezidive treten selten auf, sollten allerdings unbedingt in einem entsprechenden Follow-Up-Zeitraum untersucht werden. Das DS stellt sich aus ätiologischer und morphologischer Sicht als eigenständiger Hauttumor dar, welcher sich anhand des Malignitätsgrads zwischen AFX und PS in den intermediären Bereich einfügt. Das PS zeigt einen ausgesprochen aggressiven Kurs, häufiges Auftreten als Rezidivtumor und tief liegender Infiltration der Hautschichten, allerdings ohne einen konkreten Zusammenhang mit Sonnenexposition. Für die Ausprägung von Fernmetastasen zeigt sich eine schlechte Prognose mit hoher Sterblichkeit. Die Prognose für die Ausprägung von lokoregionären Metastasen ist weniger negativ, als die der Fernmetastasierung, allerdings zeigt sich auch hier ein erhöhter Anteil tumorbedingter Mortalität. Die vollständige Resektion unter Beachtung eines adäquaten Sicherheitsabstands ist für alle drei Entitäten obligat.

Diese Studie zeigt, dass bisherige Unterteilungen genauer definiert werden können, und belegt, dass die Differenzierung und Klassifizierung von AFX, DS und PS unerlässlich für Diagnostik, Therapie und Prognose sind. Die untersuchte Fallzahl dieser monozentrischen Studie ist überdurchschnittlich hoch. Die gewonnenen Erkenntnisse sollen v.a. in Bezug auf DS einen Ansatzpunkt für weitere prospektive Studien geben.

1 Einleitung

1.1 Relevanz der Studie

Das Atypische Fibroxanthom (AFX) und das Maligne Fibröse Histiozytom (MFH) stellten über Jahrzehnte zwei Entitäten von Weichteiltumoren dar, die sich in den letzten Jahren in stetem Wandel befanden. Die Termini und Klassifikationen dieser Tumoren wurden in der Vergangenheit mehrfach überprüft und überarbeitet. Heute steht die Begriffsfindung wieder kurz vor dem Wandel, so dass die Termini „Pleomorphes Dermales Sarkom“ (PDS) bzw. „Dermales Sarkom“ (DS) in der neuen Literatur immer häufiger Anwendung finden. Die Termini „Undifferenziertes Pleomorphes Sarkom“ (UPS) bzw. „Pleomorphes Sarkom“ (PS) sind etablierte und aktuellere Bezeichnungen für das MFH. Darüber hinaus sind die Kriterien zur Klassifikation eines DS bis zum jetzigen Zeitpunkt nur unzureichend geklärt. Ebenso ist die Suche nach immunhistochemischen Markern, die eine klare Diagnose darlegen, nach wie vor aktuell.

In dieser Studie sollen die genauen Klassifikationen der Tumorentitäten AFX, DS und PS bzw. MFH durch Reevaluation histologischen Datenmaterials untersucht werden und nach Möglichkeit ein diagnostischer Weg gefunden werden, die Tumoren klar voneinander abzugrenzen. Die Frage, ob es wirklich die eine, eigene Entität des DS gibt, oder es sich doch um ein superfizielles PS handelt und ob AFX demzufolge stets gutartig sind, wurde in letzter Zeit viel diskutiert (Brenn 2014, McCalmont 2012, Smith et al. 2014, Zschoche et al. 2014). Miller et al. untersuchten in diesem Zusammenhang 32 Fälle. Aktuell untersuchten Tardio et al. 18 PDS nach histomorphologischen Kriterien (Tardio et al. 2016). Weitere Studien zur Differenzierung des DS gibt es bis zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht. Dennoch ist eine klare Diagnose für die zielgerichtete Therapie und um das Rezidiv- bzw. Metastasierungsrisiko abschätzen zu können, von hoher Bedeutung.

Tumorerkrankungen im Kopfbereich weisen starke Zuwachsraten im letzten Jahrzehnt auf. Eine Pressenotiz des hamburgischen Statistikamts Nord vom 29.07.2015 berichtet zwar beim malignen Melanom von einem leichten Rückgang der Tumorzahlen von 2008 bis 2015, insgesamt werden aber bei sonstigen bösartigen Neubildungen Anstiege von 32% verzeichnet (Statistikamt/Nord 2015). Ob und in welchem Umfang veränderte Lebensgewohnheiten, Umwelteinflüsse und demographische Entwicklungen mitverantwortlich sind, ist Gegenstand vieler Untersuchungen im dermatologischen Bereich sowie in der Mund-, Kiefer- und Ge-

sichtschirurgie. Die vorliegende Arbeit hat es sich daher zum Ziel gesetzt, anhand vorhandener Patientendaten die Systematik verschiedener Sarkome aufzuarbeiten und neu zu kategorisieren und somit derzeitige und zukünftige Therapieansätze zu optimieren.

1.2 Einordnung in den historischen Kontext

Das AFX wurde zuerst im Jahr 1963 von Helwig erwähnt (Helwig 1963). Das MFH wurde Anfang 1960 beschrieben und 1964 von O'Brien und Stout als eine bestimmte Art von Weichteilsarkom deklariert. Irrtümlich nahm man die Abstammung der Tumorzellen von Histiozyten, genauer Gewebsmakrophagen, an (Ozzello et al. 1963, O'Brien und Stout 1964).

Enzinger und Weiss zählten das AFX zu den potentiell malignen fibrohistiozytären Tumoren und das MFH zu den malignen fibrohistiozytären Tumoren, heute jedoch kann diese Einteilung genauer definiert werden (Enzinger und Weiss 1995). Der Begriff „fibrohistiozytär“ beruht auf einer morphologischen Beschreibung und Ähnlichkeit mit Fibroblasten und Histiozyten (Hügel 2006).

Enzinger und Weiss teilen das MFH in fünf verschiedene Varianten ein: pleomorphstoriformer, myxoider, riesenzelliger, inflammatorischer und angiomatoider Typ (Enzinger und Weiss 1995). Anhand neuer Klassifikationen werden diese Subtypen allerdings in Tumoren anderer Differenzierungsrichtungen eingeteilt. Das riesenzellige MFH wird nun als Riesenzelltumor des Weichgewebes teils auch als UPS mit osteoklastischen Riesenzellen bezeichnet (Meister 2005). Nach Coindre et al. kann es sich bei einem inflammatorischen MFH auch um ein dedifferenziertes Liposarkom handeln (Coindre et al. 2004). Eine Ausnahme bildet das myxoide Sarkom, welches unter dem Begriff Myxofibrosarkom als eigene Entität aufgeführt wird. Die angiomatoide Variante wird nun als angiomatoides fibröses Histiozytom klassifiziert (Fanburg-Smith und Miettinen 1999).

Unter dem Begriff MFH wurden un- und entdifferenzierte Varianten der Fibro-, Myofibro-, Leiomyo- und Rhabdomyosarkome sowie Melanome und Karzinome zusammengefasst. Durch neue Untersuchungsmethoden konnte man die Zuordnung retrospektiv überprüfen, sodass nur noch wenige, nicht genauer zu klassifizierende Tumoren unter den Begriff „UPS-Undifferenziertes pleomorphes Sarkom“ fielen, der sich den eben genannten Diagnosen entzog (Fletcher 1992, Ziemer 2012). Besonders die Abgrenzung zu nicht-sarkomatoiden Tumoren und das unterschiedliche Malignitätsverhalten von Sarkomen sind von Bedeutung (Merchtersheimer et al. 2011).

Nach einer weiteren Einteilung kann das MFH anhand der Lokalisation und Invasionstiefe in die folgenden Termini subklassifiziert werden (Beyeler et al. 2004):

- retroperitonealer Typ
- MFH der Extremitäten (wächst entlang der Faszien und Muskulatur)
- dermales Sarkom (AFX und MFH der Haut).

Wie schon Beyeler et al., greifen auch andere Autoren die Thematik des dermalen Sarkoms wieder auf und beschreiben die Verbindung zwischen dem PDS und AFX (Aigner et al. 2014, Hügel 2006, Mentzel 2015). In einer Fallbeschreibung von Koch et al. wird die Frage diskutiert, ob es sich bei einem metastasierenden AFX um eine superfizielle Form des MFH handeln könnte (Koch et al. 2008, Ly et al. 2004).

Miller et al. erklären, dass ein AFX stets gutartig sei, wenn eine genau abgrenzende Diagnostik zu einem maligneren PDS durchgeführt werden kann. Ob es sich bei PDS tatsächlich um superfizielle MFH handelt, ist noch nicht abschließend geklärt. Miller et al. bezeichnen das PDS als weniger maligne als ein superfizielles MFH, was wiederum eine Differenzierung zulässt (Miller et al. 2012). Beer et al. sprechen bei einem AFX von einem extrem niedrigen Malignitätspotential (Beer et al. 2010). Aktuell zeigen Tardio et al. nach retrospektiver Analyse von 18 PDS einen aggressiven Kurs des PDS auf (Tardio et al. 2016).

Konträr hierzu ist die Meinung von McCalmont. Er sieht das AFX synonym mit dem PDS und beruft sich hierbei auf Christopher Fletcher (McCalmont 2011). Er korrigiert sich allerdings noch einmal in seiner Begriffsfindung, in dem er von einem prognostisch zuversichtlichen Verlauf des AFX spricht (McCalmont 2012).

Die Abgrenzung zu einem undifferenzierten pleomorphen Sarkom der Subkutis bzw. tiefer liegender Gewebe müsse aufrechterhalten werden, weil die Prognose deutlich schlechter und das Auftreten maligner sei (Miller et al. 2012).

Eine weitere Theorie besagt, dass ein AFX die initiale Form eines superfiziellen MFH bzw. eines DS darstellt (Helbig et al. 2016, Ly et al. 2004).

Anhand der neuen Richtlinien der WHO wird das MFH als UPS unter der neuen Subgruppe der undifferenzierten Sarkome aufgeführt (Fletcher et al. 2002a). Das UPS/PS ist am ehesten mit dem Subtyp des pleomorph-storiformen MFH zu vereinbaren (Fletcher et al. 2001). Tab. 1 gibt einen Überblick über die neue Klassifikation des pleomorphen MFH bzw. undifferenzierten pleomorphen Sarkom. Anhand dieser Einteilung werden Tumoren, die eine unklare

Differenzierung aufweisen in eine pleomorphe sowie eine nicht-pleomorphe Variante unterteilt (Jo und Fletcher 2014, Petersen 2013).

Tab. 1: WHO-Klassifikation undifferenzierter/ unklassifizierter Sarkome nach (Petersen 2013)

Undifferenzierte/ unklassifizierte Sarkome	
	Undifferenziertes Spindelzellsarkom
	Undifferenziertes pleomorphes Sarkom
	Undifferenziertes rundzelliges Sarkom
	Undifferenziertes epitheloides Sarkom
	Undifferenziertes Sarkom (NOS)

Das AFX fällt unter die Subgruppe der intermediären, selten metastasierenden, undifferenzierten Tumoren (vgl. Tab. 2). Es wird als eigene Entität angesehen und nicht mehr als eine oberflächliche Variante des MFH. Das AFX gilt als „Pseudosarkom“ (Petersen 2013).

Tab. 2: WHO-Klassifikation von Tumoren ungewisser Differenzierung nach (Petersen 2013)

Tumoren ungewisser Differenzierung	
<i>Benigne</i>	Akrales Fibromyxom
	Intramuskuläres Myxom (einschließlich zelluläre Variante)
	Juxtaaartikuläres Myxom
	Tiefes („aggressives“) Angiomyxom
	Pleomorpher hyalinisierender angioektatischer Tumor
	Ektopes hamartomatöses Thymom
<i>Intermediär (lokal aggressiv)</i>	Hämosiderotischer fibrolipomatöser Tumor
<i>Intermediär (selten metastasierend)</i>	Atypisches Fibroxanthom
	Angiomatoides fibröses Histiozytom
	Ossifizierender fibromyxoider Tumor
	- maligne
	Gemischter Tumor (NOS)
	- maligne
	Myoepitheliom
	Myoepitheliales Karzinom
	Phosphaturetischer mesenchymaler Tumor, benigne
	Phosphaturetischer mesenchymaler Tumor, maligne

Tumoren ungewisser Differenzierung

<i>Maligne</i>	Synovialsarkom NOS
	- Synovialsarkom, spindellzellig
	- Synovialsarkom, biphasisch
	Epitheloides Sarkom
	Alveoläres Weichteilsarkom
	Klarzellsarkom der Weichteile
	Extraskelletales myxoides Chondrosarkom
	Desmoplastischer kleinrundzelliger Tumor
	Extrarenaler Rhabdoidtumor
	Neoplasien mit perivaskulärer epitheloider Zelldifferenzierung (Plattenepithelcarcinoma benigne und Plattenepithelcarcinoma maligne)
	Intimsarkom

1.3 Epidemiologie

Weichteilsarkome machen 1% aller malignen Tumoren bei Erwachsenen aus. 15-20% dieser Sarkome liegen im Kopf-Hals-Bereich (Lawrence et al. 1983, Zeller und zur Hausen 1995). Vor der neuen Klassifikation nach Fletcher stellte das MFH die zahlenmäßig größte Gruppe der Weichteilsarkome dar, weil zu diesem Zeitpunkt noch nicht genauer kategorisierte Tumoren wie entdifferenzierte Leio- und Rhabdomyosarkome fälschlicherweise zur Gruppe der MFH gezählt wurden. Anfang 1990 stellte sich heraus, dass nur 13% (n=159) der zuvor diagnostizierten MFH auch als solche zu betrachten sind (Fletcher 1992).

Nach neuerer Klassifikation macht das UPS/PS 5% aller Sarkome aus und stellt das zahlenmäßig häufigste Sarkom bei über 40-Jährigen dar. Die Gruppe der UPS hat eine im Alter zunehmende Inzidenz von 1-2/100.000 (Fletcher et al. 2002c, Gustafson 1994, Hafner et al. 1999). Tab. 3 veranschaulicht höhere Angaben der Häufigkeitsverteilung von Weichteilsarkomen. Das Männer-Frauen-Verhältnis liegt bei 2:1. Der Altersgipfel liegt in der Gruppe der 60- bis 70-Jährigen, wobei auch jüngere Personen betroffen sein können (Fletcher et al. 2013).

Die Inzidenz für ein AFX liegt bei 2,5/100.000 (Aigner et al. 2014, Hafner et al. 1999, Ziemer 2012). Das AFX stellt 0,2% aller malignen Hauttumoren dar und tritt vermehrt bei Kaukasiern auf (Zogbi et al. 2015). Mirza und Weedon stellten in einer Studie heraus, dass das Verhältnis männlich/weiblich bei 70:30 liegt (Mirza und Weedon 2005). Das mittlere Alter von

Betroffenen liegt zwischen der 7. und 8. Dekade. Bei 75% der Fälle sind ältere Personen in der Kopf-Hals-Region betroffen, bei jüngeren Patienten (25%) v.a. der Rumpf- und Extremitätenbereich (Koch et al. 2008, Ziemer 2012).

Tab. 3: Häufigste Weichteilsarkome des Erwachsenen nach (Zeller und zur Hausen 1995)

Weichteilsarkome	Häufigkeit in %
Leiomyosarkome	15-20%
Liposarkome	10-15%
Pleomorphe Sarkome/ Unklassifizierte Sarkome NOS (MFH)	15-25%
Synovialsarkome	6-10%
GIST	3-5%
Maligne periphere Nervenscheidentumoren	3-5%
Fibrosarkome	2-3%
Angiosarkome	2-3%
Rhabdomyosarkome	2 %
Endometriale Stromasarkome	1-2%
Epitheloidzellsarkome	1 %
Klarzellsarkome	1 %
Alveoläre Weichteilsarkome	1 %
Solitäre fibröse Tumoren	1 %
Desmoide/AF	<1%
Dermatofibroma protuberans	<1%
NOS Not Otherwise Specified; MFH Malignes Fibröses Histiocytom; GIST Gastrointestinale Stromatumoren; AF Aggressive Fibromatose	

In der Studie von Anderson und Joseph wurden mehr als 42.000 Hauttumoren mit Mohs mikrochirurgischer Behandlung therapiert. Es wurden 43 verschiedene Hauttumoren identifiziert. Unter den 317 nicht differenzierbaren Hauttumoren machte das AFX den größten Anteil aus (Anderson und Joseph 2007).

Das mediane Alter eines PDS/DS liegt bei 80 Jahren mit einem Geschlechterverhältnis männlich/weiblich von 7:1 (Brenn 2014, Miller et al. 2012).

1.4 Klassifikation der Tumoren

1.4.1 TMN-Klassifikation

Das Wachstumsverhalten und die Metastasierung von Weichteiltumoren werden nach der TMN-Klassifikation beurteilt. Die Klassifikation ist auf die Union Internationale Contre le Cancer (UICC)/ American Joint Committee on Cancer (AJCC) von 2010 zurück zu führen und lässt eine Differenzierung der Tumoren nach Größe, Lokalisation, Metastasierung und Befall von regionären Lymphknoten zu (Tab. 4 und 5) (Wittekind und Wagner 1997).

Tab. 4: TMN-Klassifikation von Weichteiltumoren (Windhager et al. 2002, Wittekind und Wagner 1997)

TNM-Klassifikation		
T Primärtumor	T1a	Tumordurchmesser ≤ 5 cm Lokalisation oberflächlich zur Fascia superficialis
	T1b	Tumordurchmesser ≤ 5 cm Lokalisation bis unterhalb der Fascia superficialis
	T2a	Tumordurchmesser > 5 cm Lokalisation oberflächlich zur Fascia superficialis
	T2b	Tumordurchmesser > 5 cm Lokalisation bis unterhalb der Fascia superficialis
N Regionäre Lymphknoten	NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
	N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
	N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
M Fernmetastasen	MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
	M0	Keine Fernmetastasen
	M1	Fernmetastasen

1.4.2 Stadieneinteilung

Die TMN-Klassifikation bildet eine Grundlage für die Einteilung der Tumoren in verschiedene Stadien. Diese sind in Tab. 5 aufgeführt (Spiessl et al. 1993).

Tab. 5: Stadieneinteilung der UICC nach (Spiessl et al. 1993)

Stadium	Grading	Primär-tumor	Regionäre Lymphknoten	Fernmetastasen
Stadium IA	G1	T1a und b	N0	M0
	G2	T1a und b	N0	M0
Stadium IB	G1	T2a	N0	M0
	G2	T2a	N0	M0
Stadium IIA	G1	T2b	N0	M0
	G2	T2b	N0	M0
Stadium IIB	G3	T1a und b	N0	M0
	G4	T1a und b	N0	M0
Stadium IIC	G3	T2a	N0	M0
	G4	T2a	N0	M0
Stadium III	G3	T2b	N0	M0
	G4	T2b	N0	M0
Stadium IV	jedes G	jedes T	N1	M0
	jedes G	jedes T	jedes N	M1

1.5 Ätiologie und Risikofaktoren

Ursächlich für die Entwicklung eines AFX ist, wie in der einschlägigen Literatur bekannt, die Hautschädigung durch Sonneneinstrahlung. Oft zeigen sich aktinische Keratosen. Molekulargenetische Untersuchungen zeigten sich in der Vergangenheit für die Ätiologie und Kanzerogenese als unerlässlich.

Die Entwicklung von Schäden und Mutationen der DNA des Tumorsuppressorgens p53 bei AFX werden ultravioletter Strahlung (UV) zugeordnet. Demzufolge unterscheidet sich die Entwicklung eines AFX von der eines MFH/PS, welche aus rein morphologischer Sicht schwer abzugrenzen sind (Sakamoto et al. 2001a, Dei Tos et al. 1994). Laut Sakamoto et al. hat Sonneneinstrahlung, genauer die Expression der UV-Photoprodukte Cyclobutan-Pyrimidin-Dimer (CPDs) und Pyrimidin-Pyrimidon (6-4) Photoprodukt (64PPs) mehr Einfluss auf die Entwicklung eines AFX, weniger auf die eines superfiziellen MFH und gar nicht

auf die eines tiefen MFH (Sakamoto et al. 2001a). Dementsprechend sind AFX und PDS, vorausgesetzt PDS/DS und superfizielles MFH sind synonym, im Vergleich zum tiefen MFH ähnlicher ätiologischer Herkunft (Brenn 2014).

Diese Hypothese wird durch eine immunhistochemische und molekulargenetische Studie von Helbig et al. bestätigt. Es zeigen sich Übereinstimmungen in Cyclin D1-, Tumorprotein p53-, und Cyclin-abhängiger Kinase 4-Expression bei AFX und PDS, womit Helbig et al. die Hypothese, dass AFX Vorläufer von PDS sind, bestätigt sehen (Helbig et al. 2016).

Bei Kindern, die an Xeroderma pigmentosum leiden, wurden Fälle von AFX festgestellt (Dilek et al. 2000). Weiterhin gilt es als wahrscheinlich, dass bei Organtransplantierten mit einhergehender Immunsuppression ein Risiko der Sarkomentwicklung besteht (Hafner et al. 1999, Ziemer 2012).

In der Studie von Miller et al. treten die Tumoren, voraussichtlich dem Alter geschuldet, mit einer hohen Anzahl von Komorbiditäten und anderen Krebsarten auf (Miller et al. 2012). Eine weitere Studie von Tchernev et al. behandelt die Prellung als Ursache (Tchernev et al. 2013).

Allgemein betrachtet nehmen verschiedene Kanzerogene Einfluss auf die Entstehung von Sarkomen. Einerseits beeinflussen Sonnenexposition und genetische Prädisposition die Entstehung von Sarkomen, andererseits wird auch der Risikofaktor von chemischen Kanzerogenen diskutiert. Bei der Entwicklung eines UPS/PS ist sowohl die adjuvante Strahlentherapie als auch die Prädisposition durch chronische Ulzerationen und vernarbte Haut als Ursache zu nennen. In der Regel entstehen PS allerdings de novo (Beyeler et al. 2004, Fletcher et al. 2013, Fletcher et al. 2002a, Lille und Schnur 2000, Petersen et al. 2011).

Da die Differenzierung von MFH und AFX aus morphopathologischer Sicht schwierig ist, versuchen Sakamoto et al. die Unterschiede anhand von Mutationen in H- und K-ras Onkogenen aufzuzeigen. Hierbei zeigt sich, dass 2 von 8 MFH und 0 von 8 AFX diese Mutationen aufweisen (Sakamoto et al. 2001c). Mihic-Probst et al. zeigen wiederum, dass ähnliche Genverluste an Chromosom 9p und 13q bei AFX und UPS zwar auf eine gemeinsame Pathogenese hinweisen, doch genetische Unterschiede der Tumoren aussagekräftiger sind und so die These zweier Entitäten bestätigt werden kann (Mihic-Probst et al. 2004).

Eine weitere molekulargenetische Studie befasst sich mit der Unterscheidung von AFX und PDS in Bezug auf die Präsenz von Telomerase reverse Transkriptase (TERT) Promoter Mutationen. Sowohl in AFX als auch in PDS liegen diese, durch UV-Licht verursachte, Mutationen vor (Griewank et al. 2014).

1.6 Morphologie und Pathologie

Das AFX ist häufig im Kopf- und Nackenbereich älterer männlicher Personen zu finden (Fretzin und Helwig 1973). Prädisponiert erweisen sich hier die lichtexponierten Stellen an Capillitium, Ohr, Wange und Nase, seltener Unterarme und Handrücken (Ziemer 2012). Frauen, in der Regel mit schützenden längeren Haaren an sonnenexponierten Stellen wie Kopf und Nacken, sind weniger häufig betroffen (Beer et al. 2010).

Der schmerzlose rot-braune Knoten dehnt sich im Durchmesser meist nicht mehr als 2 cm aus (Ziemer 2012). Es handelt sich um einen exophytisch ulzerierenden Knoten, der mit Atrophie der Epidermis und schnellem Wachstum einhergeht. Das AFX liegt dermal und kann unter Umständen bis in das subkutane Fettgewebe reichen. Es besteht allerdings keine epidermale Verbindung (Beer et al. 2010, Miller et al. 2012, Zogbi et al. 2015). Oft besteht eine Grenzlinie zwischen Tumorgewebe und Epidermis, die mit epidermaler Kragenbildung assoziiert ist (Petersen 2013).

Der Großteil der Zellen scheint bizarr in einem faszikulären bis storiformen Wachstumsmuster zu liegen (Enzinger und Weiss 1995). Die Zellen variieren zwischen spindeligen und epitheloiden Zellen, teilweise auch Riesenzellen (Ziemer 2012). Es existieren Varianten von rein spindeligen bis rein epitheloiden Zellverbänden (Calonje et al. 1993, Luzar und Calonje 2010).

Es werden Histiozyten, osteoklastische Riesenzellen und Klarzellen beobachtet (Giuffrida et al. 2004, Lazaro-Santander et al. 1999, Tomaszewski und Lupton 1997). Einige Zellen enthalten lipid-haltiges Zytoplasma, verantwortlich für die Namensgebung des „Xanthoms“ (Dettrick und Strutton 2006). Die Zellkerne sind pleomorph bis hyperchromatisch mit typischen und atypischen Mitosen (Brenn 2014, Ziemer 2012). Das Stroma ist kollagenös, teilweise myxoid (Beer et al. 2010, McCalmont 2011). Tab. 6 gibt Brenns Einteilung morphologischer Eigenschaften von AFX wieder.

Die pseudoangiomatöse Variante weist Einblutungen auf (Luzar und Calonje 2010). Aufgrund von Hämosiderinablagerungen bzw. -anteilen wird eine pigmentierte Variante beschrieben (Diaz-Cascajo et al. 1998). Fernandez-Flores untersucht AFX mit amyloiden Ablagerungen, die keratinischen Ursprungs sind (Fernandez-Flores 2012). Die Tumoren zeigen teilweise keloidale, sowie sklerotische Bereiche mit hyaliner Degeneration des Kollagens (Kim und McNiff 2009). Die Sklerosierung von Tumorgewebe kann auf nekrotischen Tumorzellen beruhen (Bruecks et al. 2003). Zusätzliche besondere Varianten wie bspw. granuläre

Strukturen oder knochen- bzw. knorpelähnliche Strukturen innerhalb des Tumors sind äußerst selten (Rios-Martin et al. 2007, Wilson et al. 1989). Es gibt Fälle von Regression des Tumorgewebes und gleichzeitigem Ersatz durch Bindegewebe, wiederum ein Indiz für das indolente Verhalten des AFX (Beer et al. 2010).

Tab. 6: Morphologische Varianten eines AFX nach (Brenn 2014)

AFX Varianten	Morphologische Charakteristiken
Konventionelles AFX	Zusammensetzung aus pleomorphen, epitheloiden, mehrkernigen und spindeligen Zellen
Spindelzelliges AFX	Faszikuläres Wachstum von atypischen Spindelzellen
Pigmentiertes AFX	Prominente Hämosiderinablagerung
Klarzelliges AFX	Prominente zytoplasmatische klarzellige Veränderung
Granularzelliges AFX	Granulare zytoplasmatische Veränderung
AFX mit osteoklastischen Riesenzellen	Vorkommen von osteoklastischen Riesenzellen
Sklerotisches AFX	Intratumorale stromale Sklerose und Desmoplasie
Keloidales AFX	Intratumorale stromale keloidale Veränderung
Myxoides AFX	Intratumorale myoxide stromale Veränderung
AFX mit Knochen und Knorpel	Knochen- und Knorpelformation
AFX mit Regression	Areale fibrotischer und chronischer Inflammation mit Tumorregression
Übersetzt aus dem Englischen	

Metastasierung, Infiltration tiefer liegender Gewebe und nekrotische Anteile sind Indizien für ein MFH/PS. Dieser Tumor ist in besonderem Maße an Extremitäten und Rumpf zu finden (Fletcher et al. 2013). Die Infiltration reicht von der Subkutis über Muskeln, Faszien und Knochen bis hin zu Gefäßen. Im Vergleich zum AFX besitzt das PS meist einen größeren Durchmesser von bis zu 5 cm. Retroperitoneale Varianten können bis zu 20 cm groß sein (Enzinger und Weiss 1995, Beyeler et al. 2004, Hafner et al. 1999, Fletcher et al. 2013). 10% der PS sind subkutan lokalisiert, der restliche Anteil ist tieferen Bereichen zuzuordnen (Fletcher et al. 2002c).

Histopathologisch lassen sich spindelige und teils schaumig wirkende histiozytenähnliche Zellen, sowie Riesenzellen und inflammatorische Zellen feststellen (Fletcher 1992). Lymphohistiozytäre Bereiche und Einblutungen sind nicht selten (Henderson und Hollmig 2012).

Das DS tritt v.a. in sonnenexponierten Hautarealen des Gesichts und Capillitiums auf. Das klinische und morphopathologische Auftreten ähnelt dem eines AFX, allerdings lässt es sich als aggressiver beschreiben. Miller et al. klassifizieren das PDS als niedrig-gradig maligne. Die Größe variiert zwischen 2,5 und 6 cm. Die Zellen variieren zwischen pleomorphen Epitheloidzellen, Spindelzellen und Riesenzellen (Miller et al. 2012, Tardio et al. 2016). Mit Hilfe einer Feinnadelbiopsie lassen sich osteoklastische Zellen, sowie schaumig xanthomatöse Zellen feststellen (Smith et al. 2014). Die potentiell oberflächliche Variante des MFH, das PDS, geht mit lymphovaskulärer und perineuraler Invasion, Tumornekrosen, subkutaner Infiltration, Ulzerationen und Blutungen einher. Teilweise spielt auch die Invasion tieferliegender Fettgewebe, Muskeln und Faszien eine Rolle. Die Frage ob alle oder weniger Kriterien für die Diagnosestellung zutreffen müssen, ist noch nicht abschließend diskutiert (Ziemer 2012). Das PDS ist weniger klar begrenzt als das AFX, hat aber ebenso wie das AFX keine epidermale Verbindung (McCalmont 2012, Miller et al. 2012).

1.7 Therapie

Die chirurgische Tumoresektion mit einem Sicherheitsabstand von 0,5-2 cm stellt das Mittel der Wahl dar, wobei eine mikroskopische Schnittrandkontrolle unerlässlich ist wie z.B. bei Mohs mikrographischer Chirurgie. Ang et al. können mit dieser Methode sehr gute Ergebnisse erzielen. Bei 59 behandelten AFX liegen keine Rezidive vor, bei 2 von 23 mit weiter lokaler Exzision (WLE) therapierten AFX entwickeln sich Rezidive (Ang et al. 2009). Die Methode nach Moh zeigt eine dreidimensionale Darstellung der Schnittränder eines fadenmarkierten Operationspräparats, um Tumorausläufer miterfassen zu können. Die Schritte werden bis zur absoluten Tumorfreiheit unter Schonung des gesunden Gewebes wiederholt. Während jeder Schritt histologisch kontrolliert wird, erfolgt eine Abdeckung der Wunde mit Hautersatzmaterial (Ang et al. 2009, Petres und Rompel 2007, Mentzel 2015, Ziemer 2012).

Allein durch superfizielle Biopsien lassen sich Invasionstiefe und andere Risikofaktoren nicht sicher beurteilen, so dass die Differenzierung zwischen AFX und DS schwierig ist (Brenn 2014). Withers et al. betonen die Wichtigkeit der Nachresektion, im Falle nicht vollständig entfernter AFX und MFH (Withers et al. 2011).

Für inoperable und metastasierende Fälle ist eine Chemo- und Strahlentherapie mit 60-70 Gray (Gy) vorgesehen (Aigner et al. 2014, Ziemer 2012). Kryochirurgie, Elektrokauterisie-

rung, Neck Dissection und Parotidektomien werden heute selten in die Therapie einbezogen (Cooper et al. 2005, Fretzin und Helwig 1973, Jacoby 1978).

Beyeler et al. präferieren die Kombinationstherapie aus adjuvanter Radiatio und chirurgischer Resektion im Fall eines MFH/PS. Weitere Autoren sehen ebenso die Notwendigkeit einer Radiatio bei malignen und metastasierenden Weichteiltumoren dieser Art (Beyeler et al. 2004, Koch et al. 2008). Der Stellenwert adjuvanter Radiotherapie ist innerhalb der einschlägigen Literatur für die Therapie von AFX, DS und PS nicht abschließend geklärt. In der Chemotherapie besteht ein Ansatz mit Adriamycin und Ifosfamid (Miller et al. 2012).

In der Behandlung des inoperablen primären Dermatofibroma protuberans (DFSP) stellen sich Erfolge mit dem Medikament Imatinib, einem Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor des „Platelet-derived growth factor receptor“ (PDGFR) ein (Malhotra und Schuetze 2012).

1.8 Prognose und Nachsorge

Innerhalb eines 2-Jahres-Zeitraums nach Entfernung des AFX mit Sicherheitsabstand besteht eine sehr gute Prognose und ein kleines lokales Rezidivrisiko von 7%, welches eher Tumoren betrifft, die ohne klare Begrenzung vorliegen. Metastasen kommen selten vor (0,5-10%), besonders bei rezidivierenden Tumoren und bei Tumoren mit tiefer liegender Ausdehnung und höherer Aggressivität, wie dem UPS/PS (Ziemer 2012). Mirza und Weedon untersuchen in diesem Zusammenhang 89 Fälle von AFX, die, sofern sie vollständig reseziert wurden, weder Rezidive noch Metastasen entwickeln (Mirza und Weedon 2005). In einer Studie von Davidson und Demsey werden 71 AFX untersucht. Es stellt sich heraus, dass bei tiefgreifender Infiltration von Fett- und Muskelgewebe ein Risiko von 29% für die Entwicklung von Rezidiven und ein Risiko von 12% für die Entwicklung von Metastasen besteht. Dagegen ist das Risiko bei Tumoren, die nur die Dermis betreffen, kleiner (Rezidiv: 9%; Metastasen: 2%) (Davidson und Demsey 2012).

Berichte von metastasierenden AFX werden aufgrund neuer immunhistochemischer Verfahren widerlegt (McCalmont 2012). Im Fall der benignen AFX, wie Miller et al. sie beschreiben, tritt nur einmalig eine echte Metastase auf, die sowohl Fletcher et al. als auch McCalmont in ihren Studien aufgreifen (Fletcher et al. 2013, Lum und King 2006, McCalmont 2012, Miller et al. 2012).

Laut Miller et al. zeigt sich bei DS ein Risiko von 28% für die Entwicklung von Lokalrezidiven und ein Risiko von 10% für die Entwicklung von Metastasen innerhalb von 10 Monaten.

Fernmetastasen sind dabei seltener als lokoregionäre Metastasen. McCalmont schätzt das Risiko der Metastasenbildung deutlich geringer ein (5%) (McCalmont 2012, Miller et al. 2012). Es besteht eine Korrelation zwischen dem Auftreten von Rezidiven und Metastasen (Davidson und Demsey 2012).

Bei PS zeigen sich bei 5% der Patienten während der Erstvorstellung Metastasen. Zusätzlich ist die 5-Jahres-Überlebensrate mit 50-60% geringer (Fletcher et al. 2002c, Gustafson 1994).

Der Follow-Up-Zeitraum ist aufgrund des allgemein hohen Alters und eventueller Komorbiditäten der Patienten begrenzt. Dementsprechend ist der Langzeitverlauf dieser Tumorentitäten nicht sicher zu beurteilen (Miller et al. 2012). Für etwa 3 Jahre sollte der Patient in Abständen von 3-6 Monaten klinisch, mittels Inspektion und Palpation, sowie einer Lymphknotenultraschalluntersuchung untersucht werden (Ziener 2012).

1.9 Differentialdiagnosen

Das AFX stellt eine Ausschlussdiagnose dar, die nur unter Verwendung von immunhistochemischen Verfahren definiert werden muss. Es gibt bis dato keine einzelnen Marker, die eindeutig ein AFX, DS oder PS diagnostizieren, wobei nicht die vollständige Markerpalette laut McCalmont für die Diagnosesicherung benötigt wird. Die Wahl sollte bei wenigen, aber effektiven Markern liegen (S100, Keratin, Prokollagen-1, CD10, p63, Aktin und Desmin) (McCalmont 2011, McCalmont 2012).

Es herrscht zumeist durchgängige Negativität für S100, Zytokeratine (CK) und Desmin. Smooth-Muscle-Antikörper (SMA) und Vimentin werden fokal exprimiert, teilweise auch epitheliales Membranantigen (EMA) bei Abwesenheit von CK (Luzar und Calonje 2010).

Kernpleomorphien, wie sie für das AFX charakteristisch sind, sind in erster Linie ein hochgradiges Malignitätskriterium. Bei AFX ist dies nicht der Fall. Die Pleomorphie als Degenerationszeichen kann bei dieser Art von Sarkom nicht als Malignitätskriterium genutzt werden (Brenn 2014, Merckersheimer et al. 2011). Das morphologische Erscheinungsbild ist schlechter als der klinische Verlauf. Invasionstiefe und Aggressionsverhalten lassen eine Unterscheidung zu (Beer et al. 2010, Luzar und Calonje 2010, Ziener 2012). Abb. 1 gibt einen Überblick über differentialdiagnostische Erkenntnisse.

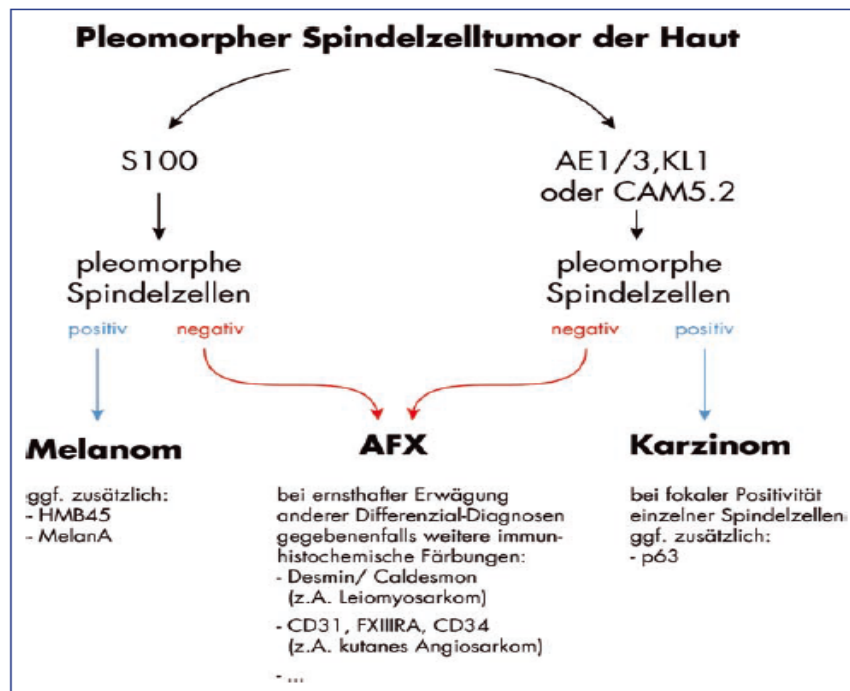


Abb. 1: Immunhistochemische Marker zur Abgrenzung pleomorpher Spindelzelltumoren nach (Ziemer 2012)

Melanome exprimieren S100, Melan A und HMB-45, wobei die spindelzelligen und desmoplastischen Varianten des Melanoms die Fähigkeit zur Expression von Melan A und HMB-45 durch fehlende Pigmentierung verloren haben. Die Unterscheidung wird zudem noch erschwert wenn dendritische Zellen eines AFX S100 bzw. Riesenzellen Melan A exprimieren (Luzar und Calonje 2010, Miller et al. 2012, Thum et al. 2011). Es bestehen gewisse morphologische Ähnlichkeiten der AFX mit maligneren Tumoren wie spindelzelligen, desmoplastischen und wenig differenzierten Karzinomen. Um ein squamöses Karzinom auszuschließen, muss die CK-, EMA-, und p63-Expression in besser differenzierten Bereichen nachgewiesen werden (Brenn 2014). In seltenen Fällen kommt es allerdings auch zu CK-Expression bei Sarkomen und wiederum fehlender Expression bei Karzinomen (Petersen 2013). Einige Autoren sprechen in diesem Fall von einem Keratin-positiven AFX (McCalmont 2011, Suarez-Vilela et al. 2011).

Das desmoplastische Melanom und das spindelzellige Karzinom treten auch in aktinisch geschädigter Haut auf (Petersen 2013). Außerdem exprimieren sie CD10, wodurch eine Abgrenzung zum AFX erneut erschwert wird. Dieser Marker ist weiterhin für Myxofibrosarkome, Dermatofibrome und DFSP positiv.

Prokollagen-1 und Aktin weisen bei AFX auf einen fibrozytischen bzw. myofibrozytischen Ursprung hin, gelten allerdings als nicht spezifisch (McCalmont 2011, Ziemer 2012).

Die mesenchymalen Bereiche eines metaplastischen Karzinoms lassen sich in der Regel nicht von denen eines AFX unterscheiden. Deshalb wird die Unterscheidung in der epidermalen Invasion präferiert, die mit CK- und p63-Expression assoziiert ist (Brenn 2014).

Das Angiosarkom lässt sich durch CD31, einen Endothelmarker, darstellen. Es spricht die hämorrhagische und vaskuläre Differenzierung in Angiosarkomen an, wobei auch eine seltene aber vorhandene Expression in AFX vorliegt (9,5%). Diese müsste allerdings eher auf histiozytischer Differenzierung begründet sein (Luzar und Calonje 2010).

CD 34 hingegen wird nicht in AFX exprimiert. Es wird für die Diagnostik von DFSP genutzt. Kernpleomorphismus spricht hierbei nicht für ein DFSP (Miller et al. 2012). McCalmont und Scheinberg wiederum behaupten, dass AFX sich aus Dermatofibromen entwickeln können (McCalmont und Scheinberg 2011).

Neben den vielen morphologischen Gemeinsamkeiten des Leiomyosarkoms mit AFX und PDS, besteht jedoch Positivität für Desmin, h-Caldesmon, CK und CD34. Das Leio- und Rhabdomyosarkom, Karzinom und Melanom haben Anteile myogener Differenzierung und damit morphologische Unterschiede, wie z.B. größere ovoide bis polygonale Zellen mit eosinophilem Zytoplasma. Alpha-1-antitrypsin, Alpha-1-antichymotrypsin, Lysozym und CD68 sind wichtig für die Darstellung von Histiozyten bzw. Makrophagen. Im Fall von AFX und UPS spielen sie allerdings keine Rolle (Fletcher et al. 2013).

Myxofibrosarkome unterscheiden sich morphologisch v.a. in der Invasionstiefe, der ätiologischen Entwicklung und einer fokalen CD34-Expression (Brenn 2014). Durch die ähnliche Morphologie ist das AFX differentialdiagnostisch schwer von einem atypischen fibrösen Histiozytom abzugrenzen. Die Unterschiede liegen in einer höheren Mitoserate und ausgeprägten Pleomorphie des AFX. Zudem ist das atypische fibröse Histiozytom mit epidermaler Hyperplasie und großen Kollagenablagerungen assoziiert (Zelger et al. 2004).

SMA erzielt zwar in vielen Fällen der AFX und UPS aufgrund des myofibrozytären Hintergrunds positive Erfolge, allerdings ist das Spektrum des Markers für die unterschiedlichen myogenen Tumoren sehr groß (Sakamoto et al. 2002).

Hartel et al. untersuchen 17 AFX und 26 MFH nach CD99/MIC-2-Expression, einem Zelloberflächenprotein mit Bezug zu T-Zell-Apoptosen. Hierbei zeigt sich eine deutliche Expression in AFX von 94% während nur 15% der MFH CD99 exprimieren. Der Bezug zu effizienten T-Zell-Apoptosen lässt auf den benigneren Verlauf der AFX schließen (Hartel et al. 2006).

Der Marker p16 kann zur Identifikation von Tumorzellen und Resektionsrändern bei Myxofibrosarkomen genutzt werden (Oda et al. 2003, Petersen 2013).

Eine immunhistochemische Studie von Lazova et al. befasst sich mit der Differenzierung von AFX und MFH/UPS. Der Marker CD74/LN-2 erzielt Ergebnisse, die auf eine Verbindung von UPS mit malignen AFX anhand ähnlicher Tumorprogression, schließen lassen. Positivität zeigt sich bei 2 Fällen aggressiv verlaufender AFX und bei 90% der UPS. Bei benignen Verläufen (90% der AFX) lässt sie kaum eine Reaktion erkennen (Lazova et al. 1997).

Tab. 7: Differentialdiagnostik der AFX nach (Brenn 2014)

	Klinik	Histologie	Immunhistochemie
Pleomorphes dermales Sarkom	Wie AFX	Invasion der Subkutis Tumornekrosen Lymphovaskuläre Invasion Perineurale Invasion	Wie AFX
Melanom	±Pigmentation	Junktionale (in situ) Komponente	S100 Expression ± Melan A, HMB-45
Squamous cell carcinoma (SCC)	Wie AFX	Epidermale Verbindung Squamöse Differenzierung	Cytokeratin, ± EMA, ± p63
Metaplastisches Karzinom	Wie AFX	Maligne epitheliale Komponente i.e. SCC, BCC, malignes adnexales Karzinom	Wie AFX mit mesenchymaler Komponente; Zytokeratin Expression in malignen epithelialen Bereichen
Kutanes Angiosarkom	Bläuliche bis erythematöse Verfärbung	Gefäßbildung mit zerstreutem Wachstum endotheliale mehrschichtige Zelltypen	ERG ± CD31 (membranös) ± CD34
Kutanes Leiomyosarkom	Körperstamm und Extremitäten	Eosinophiles Zytoplasma ovoide Zellkerne	Desmin ± h-caldesmon ± Cytokeratin ± CD34
Myxofibrosarkom	Gliedmaße	Areale mit hypozellulärem myxoidem Stroma und gekrümmten Gefäßen	Wie AFX
Zelluläres, aneurysmatisches und atypisches fibröses Histiozytom	Stamm und Extremitäten	Auftreten von Arealen der konventionellen fibrösen Histiozytome	Wie AFX
Pleomorphes Fibrom	Stamm und Extremitäten	Paucizellulärer Tumor	CD34
Nicht-neuraler Granularzelltumor	Polypoides Wachstum bei Jugendlichen	Fehlen von Kernpleomorphismus Granuläres Zytoplasma	Wie AFX
Übersetzt aus dem Englischen			

Differentialdiagnosen beinhalten Basalzellkarzinome, squamöse Zellkarzinome und pyogene Granulome. Durch die Einlagerung von Pigmenten besteht auch die Möglichkeit eines Melanoms. Eine weitere Neoplasie, wie das Retikulohistiozytom muss abgegrenzt werden. Histologische Ähnlichkeiten von AFX und MFH bzgl. pleomorpher und spindelig Zellen führten in der Vergangenheit oft zu falschen Diagnosen und Therapieansätzen (Ziemer 2012). Tab. 7 stellt zusammenfassend die differentialdiagnostischen Möglichkeiten mit Besonderheiten in Histologie und Immunhistochemie dar.

2 Ziele der Arbeit

In dieser Arbeit gilt es 192 diagnostizierte AFX und PS/MFH erneut histologisch zu untersuchen und eine neue Klassifizierung in AFX, DS und PS vorzunehmen.

Die Arbeit soll einen Beitrag leisten, die Tumorentität „Dermales Sarkom“ in die bestehende Nomenklatur einzugliedern und diagnostische Kriterien zu präzisieren. Durch Festlegung dieser diagnostischen Kriterien könnten Fälle maligner AFX dem DS zugeordnet werden. Zudem sollen Tumorcharakteristika, klinischer Verlauf und Outcome der Patienten in Bezug auf Fernmetastasierung, Rezidivhäufigkeit und lokoregionäre Metastasierung analysiert werden. Weitere Hypothesen dieser Arbeit werden im Folgenden aufgeführt.

Hypothesen:

- Das AFX ist benigne.
- Nach vollständiger Exzision eines AFX entstehen niemals Metastasen und selten Lokalrezidive.
- Das DS ist eine eigenständige Tumorentität, deren Malignitätspotential zwischen benignen AFX und hochgradig malignen PS liegt.

3 Methodik

3.1 Patientenauswahl

Datenherkunft und Patientensuche

Aus dem Patientengut der Fachklinik Hornheide der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster werden anhand dieser retrospektiven Studie im Zeitraum von 2005 bis 2014 sämtliche Patienten mit AFX und MFH identifiziert. Das gesamte archivierte Material wird über die

Datenbank des klinischen Informationssystems (KIS) der Abteilung für Informatik der Fachklinik Hornheide innerhalb des medizinischen Schlüsselsystems C49.0:

- C49 Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe des Kopfes, des Gesichtes und des Halses (Inkl.: Bindegewebe: Augenlid, Ohr; Exkl.: Bindegewebe der Orbita)

beleuchtet (ICD-10-GM 2015). Insgesamt können 192 Fälle nach histologischen, immunhistochemischen und klinischen Parametern identifiziert werden.

35 Patienten werden nicht in die Studie aufgenommen, da hier die histologische Datenlage unvollständig ist, aufgrund der Tatsache, dass die Tumorexzision alio loco stattgefunden hat.

3.2 Diagnostik und Krankheitsformen

Die für die Datenauswertungen nötigen Diagnosen ergaben sich aus den elektronisch im KIS gesicherten Patientenakten. Hierbei werden vor allem Entlassungs- und Arztbriefe, Histologie- und Operationsberichte, z.T. auch Fotodokumente berücksichtigt.

Anhand einer standardisierten detaillierten Anamnese und klinischer Untersuchung wird zunächst eine Verdachtsdiagnose gestellt. Die histologische Absicherung dieser Diagnosen erfolgt entweder durch eine Biopsie des betroffenen Hautareals, einschließlich Immunhistologie und sich anschließender Totalexzision oder direkt nach der vollständigen Tumorentfernung. Zusätzlich kommt teilweise noch eine Abdomen-Sonographie bzw. ein Röntgen-Thorax in zwei Ebenen zum Einsatz. Die Laboruntersuchung wird in der Regel im hauseigenen Labor der Fachklinik Hornheide durchgeführt. In einzelnen Fällen wird eine Zweit- bzw. Drittmeinung anderer Labore eingeholt.

Auf diesem Weg wird die Verdachtsdiagnose bestätigt oder widerlegt. Der weitere Therapieablauf (bzgl. Nachresektionen, Chemo- und Strahlentherapie) ist unmittelbar von der Beurteilung der histologischen und operativen Ergebnisse, bspw. der R0-Resektion, abhängig.

3.3 Kategorisierung der Patientendaten

Um die relevanten Daten und Krankengeschichten der Patienten vergleichen zu können, wird eine Variablenkodierung und ein gezieltes Eingabeformat für die Tumorklassifikationen geschaffen. Die Daten werden in tabellarischer Form mit dem Programm Microsoft Excel

(Windows) zusammengefasst. Das Erfassungssystem wird im Folgenden aufgelistet und gegebenenfalls näher erläutert.

3.3.1 Patientenstammdaten

Alle Patienten erhalten durch eine fortlaufende Nummerierung von Nr.1-192 eine Patienten-ID. Zur weiteren Identifikation wird die KIS-ID des Hornheider Datenarchivs hinzugefügt um eine anonymisierte Identifikation vollziehen zu können. Name, Vorname, Geburtsdatum und Geschlecht werden aufgeführt um bspw. das Geschlechterverhältnis und die Altersrelation zu beleuchten.

3.3.2 Primärtumordaten

Der Zeitpunkt der histologischen Diagnosestellung, hausintern oder nach Probebiopsien außerhalb, entspricht dem Erstdiagnosedatum. Falls die Diagnose extern festgelegt wurde ist dies mit a.l. für alio loco gekennzeichnet.

Weiterhin wird die Histologie-Nr. der Fachklinik Hornheide verwendet. Bei auswärtigen histologischen Befunden wird das Feld freigelassen. Eine Typisierung des Primärtumors in AFX oder MFH sowie dessen Lokalisation werden festgelegt. Bei dem gesamten Patientenkollektiv wird die Lokalisation nach dem folgenden System herausgearbeitet:

- 1 = Capillitium
- 2 = Stirn
- 3 = temporal
- 4 = periorbital
- 5 = Nase
- 6 = Wange
- 7 = Lippen/perioral
- 8 = Kinn
- 9 = Ohr
- 10 = Hals.

Zum einen wird die Ausdehnung des Primärtumors hinlänglich der o.g. anatomischen Regionen beurteilt und zum anderen der Durchmesser in mm beschrieben und in Größenverhältnisse kleiner 2 cm, zwischen 2 und 5 cm und größer 5 cm eingeordnet. Rezidivtumoren werden als solche gekennzeichnet.

Die Invasionstiefe wird auf der einen Seite durch die Tumordicke nach Breslow in mm und auf der anderen Seite durch eine genaue Beschreibung der Invasion in Dermis, Subkutis, Faszien, Muskulatur, Knochen und Knorpel beschrieben.

Der histologische Subtyp lässt sich in spindel- oder pleomorphzellig unterscheiden. Gemischt-zellige Varianten werden als solche deklariert. Besonderheiten wie Riesenzellen o.ä. finden in den Bemerkungen Erwähnung. Die Vorschädigung der Haut, falls vorhanden, unterscheidet sich in aktinisch/durch UV-Exposition geschädigte Haut, nach Radiatio oder ähnlichem.

Eine Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes durch eine Immunsuppression in Folge von leichter Medikation mit Cortison-Präparaten, schwerer Medikation nach Organtransplantation oder bestehender Niereninsuffizienz wird gesondert erwähnt.

3.3.3 Therapie des Primärtumors

Informationen zur Tumorthherapie werden unter den Gesichtspunkten der chirurgischen Resektion sowie unter Berücksichtigung aller Operationsdaten beurteilt. Das Datum der ersten Operation (OP) sowie die Anzahl der folgenden Operationen, einschließlich Biopsien, Nachresektionen und Defektdeckungen, werden zusammenfassend beschrieben.

Anhand der R-Klassifikation wird nach der letzten Resektion (R-Status) zwischen in sano (R0) und mikroskopisch (R1) und makroskopisch (R2) non in sano resezierten Tumoren unterschieden. Der Sicherheitsabstand, nach R0-Resektion, wird histologisch kontrolliert.

Weitere Therapiemaßnahmen wie die prä- und/oder postoperative Bestrahlung mit Dosisanzeige in Gy, prä- und/oder postoperative Chemotherapie oder alternative Behandlungsmethoden wie Lokaltherapien in Form von Salben o.ä., werden für die Primärtumorthherapie beschrieben und erfasst.

3.3.4 Verlaufsdaten

Der letzte Follow-Up-Zeitpunkt z.B. in Form einer klinischen Kontrolle, bezieht sich auf das Datum der letzten Nachuntersuchung. Falls keine weiteren Nachkontrollen stattfinden, ist der Follow-Up-Zeitpunkt z.B. mit dem Datum des letzten Operationsschrittes gekennzeichnet. Anhand der Follow-Up-Periode wird das Auftreten von Lokalrezidiven, Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen kontrolliert und die Angabe der Daten vermerkt.

Anmerkungen zum Überlebensstatus, eventuellem Sterbedatum und -grund werden, wenn vorhanden, aufgeführt.

3.4 Immunhistochemie

Anhand der histologischen Berichte werden die bestehenden immunhistologischen Untersuchungen aufgeführt. Die vorliegenden Färbungen der Präparate mit immunhistochemischen Markern werden identifiziert und aufgelistet, da sie für die spätere Ausschlussdiagnose eine hohe Bedeutung haben.

Die Informationen werden in tabellarischer Form in einer weiteren Excel-Tabelle berücksichtigt (Tab.8). Im Folgenden sind die für die Ausschlussdiagnose wichtigen Antikörper (AK)-Marker aufgelistet.

Tab. 8: Immunhistochemische Markerpalette der Fachklinik Hornheide

Antikörper	Klon	Vorbehandlung	Verdünnung	Hersteller
SMA	1A4	Keine	unverdünnt	DakoCytomation
Desmin	D33	Keine	unverdünnt	DakoCytomation
Vimentin	V9	Keine	unverdünnt	Novocastra
CD31	JC70A	Hitze, pH 9	1:10	DakoCytomation
CD34	QBEnd10	Keine	1:4	Beckman Coulter
Ck5/6	D5/16B4	Hitze, pH 9	1:100	DakoCytomation
CK Cocktail	monoklonal	Hitze, pH 9	1:150	antibodies-online GmbH
S100	-	Enzymatisch	1:1200	DakoCytomation
CD10	56C6	Hitze, pH 9	1:80	DakoCytomation
MelanA	A103	Hitze, pH 9	1:500	DakoCytomation
Podoplanin	18H5	Hitze, pH 9	1:50	Acris Antibodies
Monoclonal Mouse Anti-Human CK	MNF116	Enzymatisch	unverdünnt	DakoCytomation
EMA	E29	Keine	unverdünnt	DakoCytomation
HMB45	HMB45	Enzymatisch	1:200	DakoCytomation
HMW(CK, High Molekular Weight)	24BE12	Hitze, pH 9	unverdünnt	DakoCytomation
FaktorXIII A	-	Keine	1:600	Thermo Scientific
BCL-2	124	Hitze, pH 9	unverdünnt	DakoCytomation

Antikörper	Klon	Vorbehandlung	Verdünnung	Hersteller
BCL-6	PG-B6p	Hitze, pH 9	1:20	DakoCytomation
CD8	C8/144B	Hitze, pH 9	unverdünnt	DakoCytomation
CD68	PG-M1	Hitze, pH 9	unverdünnt	DakoCytomation
CD117	-	Hitze, pH 9	1:200	DakoCytomation
Ki67	MIB-1	Hitze, pH 9	1:200	DakoCytomation
LCA(CD45)	PD7/26 & 2B11	Keine	unverdünnt	DakoCytomation
alpha-antichymotrypsin ACT	-	Enzymatisch	1:20	DakoCytomation

3.5 Histopathologie der dermalen Sarkome

Insgesamt werden alle vorhandenen Fälle mit Herrn OA PD Dr. Hallermann noch einmal histomorphologisch und immunhistochemisch untersucht. Es werden 157 Fälle begutachtet. Alle Paraffinblöcke weisen gleiche Gewebeverarbeitung sowie Prozesshomogenität auf. Sie entstammen dem Archiv der Fachklinik Hornheide.

In dieser dritten Untersuchung der Patientenfälle wird das besondere Augenmerk auf die Identifikation von PDS gelegt. Hierfür wird nochmals die Tumordicke kontrolliert und die Ebenen der Infiltration von 1-5 festgelegt:

- 1 Dermis
- 2 Vorwölbung Subkutis
- 3 Infiltration mittlere Subkutis
- 4 tiefe Subkutis
- 5 Faszie.

Weiterhin wird die Infiltration von lymphoiden, vaskulären und perineuralen Bereichen genauer kategorisiert und Tumornekrosen gesondert erwähnt.

Zusätzlich erfolgt eine lichtmikroskopische Auswertung der Präparate bei verschiedenen Objektvergrößerungen. Zur Veranschaulichung werden besonders exemplarische Darstellungen fotografisch vermerkt und im Ergebnisteil und in der Diskussion erwähnt.

3.6 Elektronische Datenverarbeitung

Die gesamten Daten werden aus der KIS-Datenbank in das Tabellenkalkulationsprogramm Excel importiert. Mögliche Eingabefehler werden durch eine Datenexploration sowie die Erstellung von Häufigkeitsauszählungen identifiziert und korrigiert. Der Datensatz wird in SPSS für Windows, Version 16.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) transformiert. Alle Daten liegen in anonymisierter Form vor.

Innerhalb der Analyse der deskriptiven Statistik werden aus den vorliegenden Daten absolute und relative Häufigkeiten, Fallzahlen, Mittelwerte usw. ermittelt und z.B. in Form von Histogrammen und Liniendiagrammen graphisch dargestellt. Um Zusammenhänge und Unterschiede zwischen bestimmten Variablen zu ermitteln, werden verschiedene statistische Verfahren angewendet.

Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson wird sowohl für kategoriale als auch für nominale Merkmale für die Erstellung von Kontingenztafeln bzw. Kreuztabellen verwendet. Hierbei werden „Ja/Nein“-Ausprägungen und Kategorien mit mehr als zwei Ausprägungen berücksichtigt. Es wird die Hypothese überprüft, ob keine Abhängigkeit zwischen den Zeilen- und Spaltenvariablen besteht. Liegt die asymptotische Signifikanz bei $p < 0,05$, ist es sehr wahrscheinlich, dass eine Beziehung zwischen den zwei Variablen besteht, denn umso kleiner das Signifikanzniveau, desto unwahrscheinlicher ist es, dass keine Abhängigkeit besteht.

Bei Vierfeldertafeln mit kleinerer Gesamtzahl wird der „exakte Test nach Fisher“ verwendet. Der berechnete p-Wert $< 0,05$ gibt Aufschluss über die signifikanten Zusammenhänge bzw. Unterschiede.

Die sog. Odds-Ratio wird in Risikoschätzer-Tabellen analysiert, wobei die Response bzw. Nonresponse mit einem 95%-Konfidenzintervall (KI) angegeben wird.

Anhand nicht-parametrischer Tests werden zwei unabhängige Stichproben verglichen. Mithilfe des Kruskal-Wallis-Tests und Mann-Whitney-U-Tests ist es möglich zu überprüfen, ob beide Stichproben einer Grundgesamtheit entstammen. Der „U-Test“ von Mann und Whitney analysiert zwei Mittelwerte und der „H-Test“ von Kruskal und Wallis analysiert mehr als zwei Mittelwerte. Jedem Wert wird eine Rangposition zugewiesen, zusätzlich wird für beide Gruppen getrennt, die Summe der Rangwerte errechnet. Die Summen geben Aufschluss darüber, ob die Stichproben einer Grundgesamtheit entstammen. Wenn die Hypothese bestätigt wird, liegen die Werte der beiden Gruppen in der zu Beginn gebildeten Reihenfolge in

gleichmäßiger Verteilung vor. Die durchschnittlichen Ränge der Gruppen sollen ca. die gleiche Größe haben.

4 Ergebnisse

4.1 Tumorcharakteristika

Patientenkollektiv

In dieser Studie wird ein Patientenkollektiv von 192 Tumoren ($n=192$) identifiziert, die nach Möglichkeit erneut histologisch reevaluiert werden konnten. 36 gelten als „Fehlend“, da kein ausreichendes histologisches Material vorliegt. 164 (85,4%) Tumorträger sind männlichen Geschlechtes und 28 (14,6%) weiblichen Geschlechtes. Das mittlere Lebensalter beträgt 75,3 (SD=11,8) Jahre. Abb.2 verdeutlicht ein Minimum von 22,6 Jahren und ein Maximum von 96,4 Jahren liegt.

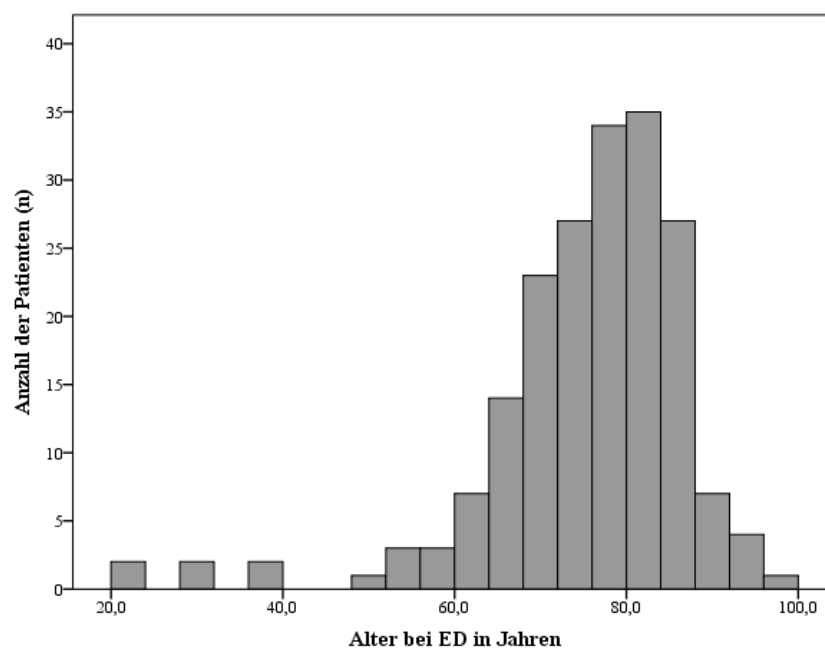


Abb. 2: Absolute Altersverteilung bei Erstdiagnose

Den Großteil der initial untersuchten Weichteiltumoren macht das AFX mit $n=156$ (81,3%) aus. Es liegen weiterhin 24 (12,5%) MFH, sowie 10 (5,2%) AFX- Not otherwise specified (NOS) und 2 (1%) MFH-NOS vor, die sich allerdings innerhalb der histologischen Reevaluation genauer zuordnen lassen.

Nach Reevaluation liegt nunmehr ein Kollektiv von $n=156$ vor. 71 (45,4%) AFX und 77 (49,4%) DS stellen den Großteil des untersuchten Materials dar. 8 (5,1%) MFH, die fortan dem PS synonym gesetzt werden, machen einen kleineren Anteil aus.

Nach abschließender histologischer Reevaluation, unter Berücksichtigung von sämtlichen Tumoren ($n=192$), werden insgesamt 93 AFX, 85 DS und 14 PS identifiziert.

Primärtumordaten

Insgesamt stellt das Capillitium die häufigste Tumorlokalisation dar ($n=110$). 57,3% aller Tumoren befinden sich am Capillitium. 56 AFX (60,2%), 48 DS (56,5%) und 6 PS (42,9%) weisen als Primärtumorlokalisation das Capillitium auf. Mit 21 Tumoren stellt die Stirn die zweithäufigste Tumorlokalisation dar. 7 (7,5%) AFX, 13 (15,3%) DS und 1 (7,1%) PS entfallen auf den Stirnbereich. Das Ohr stellt die dritthäufigste Lokalisation mit insgesamt 16 Tumoren dar. Der Zusammenhang ist signifikant ($p=0,032$). Abb. 3 verdeutlicht die prozentuale Verteilung der Tumoren im Kopfbereich.

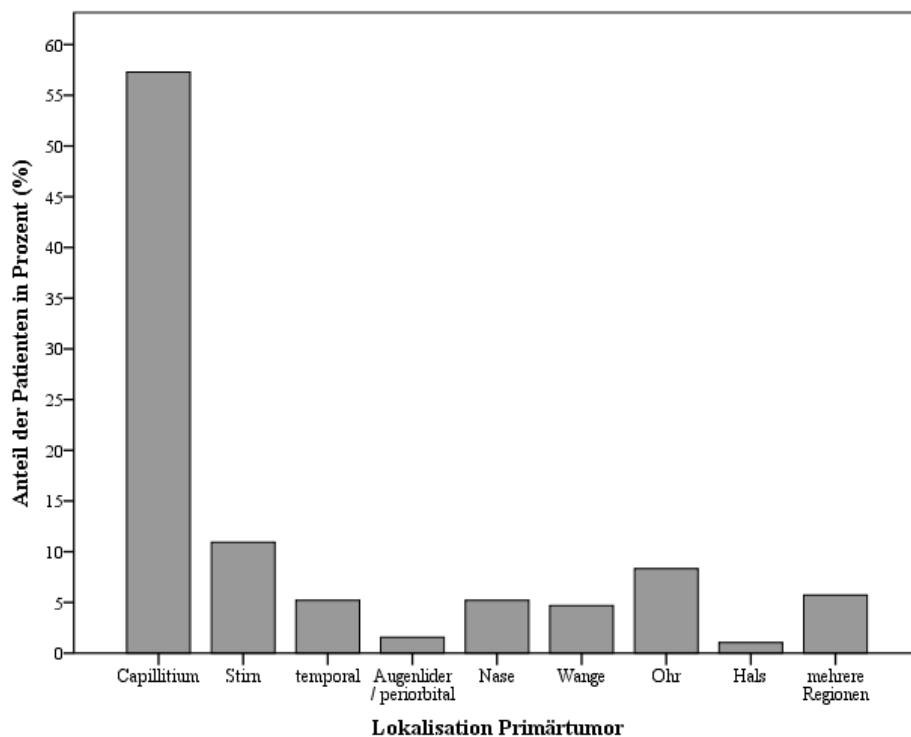


Abb. 3: Relative Verteilung der Patienten anhand der Lokalisation des Primärtumors

In $n=44$ (22,9%) der untersuchten Fälle handelt es sich um einen Rezidivtumor. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Tumoren zeigen sich dabei signifikant ($p=0,004$). Bei 57,1% ($n=8$) aller PS handelt es sich um einen Rezidivtumor, während AFX mit 16 (17,2%) Rezidivtumoren seltener betroffen sind. Das DS zeigt eine Häufigkeit von 23,5% ($n=20$) für das Auf-

treten eines Rezidivtumors. 148 von 192 entstehen de novo. Es stellt sich eine relative Häufigkeit von 19,3% (n=37) für das einmalige Vorliegen eines Rezidivtumors heraus. Darunter werden 14 (15,1%) AFX, 18 (21,2%) DS und 5 (35,7%) PS identifiziert, bei denen ein einmaliges Rezidiv vorliegt. In 4 Fällen handelt es sich um den zweiten Rezidivtumor, darunter 2 AFX, 1 DS und 1 PS. Bei einem Fall eines PS liegt der dritte Tumor vor und wiederum in 2 Fällen kommt es zu einem viermaligen Rezidiv (1DS und 1PS). Es besteht Signifikanz mit $p=0,001$ für den Zusammenhang zwischen der Anzahl der Rezidivtumoren und den einzelnen Tumoren.

Die vertikale Invasionstiefe wird in einen oberflächlichen (Dermis, Subkutis) und einen tiefen Bereich (Muskel, Faszie, Knochen, Knorpel) unterschieden. 97,4% (n=76) der AFX liegen oberflächlich, allerdings nur 14,8% (n=12) der DS, die tendenziell tiefer liegen (85,2%; n=69). 100% (n=9) der PS sind dem tiefen Invasionsbereich zuzuordnen. Tab. 9 veranschaulicht die genaue Verteilung auf 4 definierte Bereiche. Die Ergebnisse zeigen mit hoher Signifikanz ($p\leq 0,001$), dass die Invasionstiefe unmittelbar von der Art des Tumors abhängt.

Tab. 9: Invasion der Hautschichten nach abschließender histologischer Einordnung

Invasion der Hautschicht	AFX (%)	DS (%)	PS (%)
Dermis	23 (29,5)	0 (0)	0 (0)
Subkutis	53 (67,9)	11 (13,6)	0 (0)
Faszie/Muskulatur	0 (0)	28 (34,6)	3 (33,3)
Knochen/Knorpel	2 (2,6)	42 (51,9)	6 (66,7)

Kriterien, die ein Urteil über die Malignität der Tumoren bilden können, stellen die Lymphgefäßinvasion, das perineurale Wachstum, Nekrosen und die Involvierung der papillären Dermis dar. Eine Lymphgefäßinvasion tritt in 15 (9,6%) Fällen auf (bei n=156). 16,9% (n=13) der DS und 25% (n=2) der PS zeigen Invasion der Lymphgefäße. AFX sind in keinem Fall betroffen. Die Irrtumswahrscheinlichkeit für dieses Kriterium wird mit $p=0,001$ angegeben.

Perineurales Wachstum ist bei 12 (7,7%) Tumoren zu beobachten. Ähnlich wie bei der Lymphgefäßinvasion, zeigt sich auch, dass PS und DS in der Prognose schlechter beurteilt werden als AFX, denn das AFX zeigt in keinem Fall perineurales Wachstum. 10 DS (13,0%) und 6 PS (25%) weisen perineurales Wachstum auf. Abb. 4 veranschaulicht perineurales Wachstum mit Neurotropismus. Der Zusammenhang ist signifikant ($p=0,002$).

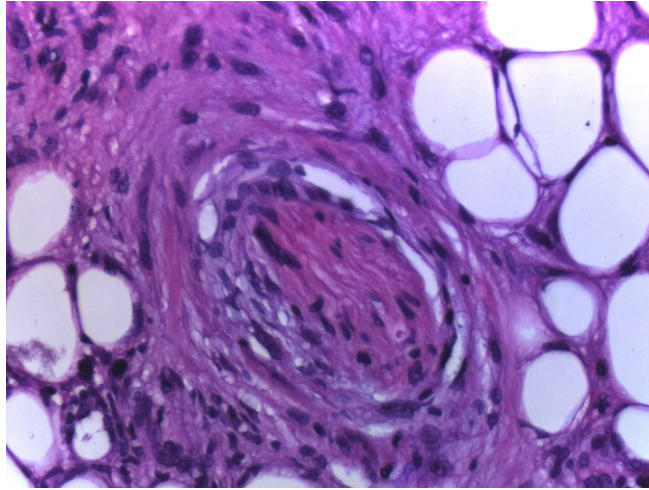


Abb. 4: Neurotropismus bei perineuralem Wachstum (400x)

Nekrosen sind bei 45 (28,8%) Tumoren zu beobachten. 38 (49,9%) DS und 7 (87,5%) PS gehen mit Nekrotisierung einher. Auch in diesem Fall sind alle AFX frei von nekrotischen Anteilen ($p \leq 0,001$).

147 (96,3%) der 3 Weichteiltumoren zeigen eine Involvierung der papillären Dermis ($n=153$).

Vorgeschädigte Hautareale zeigen eine deutliche Tendenz zur Tumorausbildung. 105 (54,7%) Tumoren entstehen in chronisch aktinisch bzw. UV geschädigten Bereichen. Radioderme lassen sich in 4 Fällen (2,1%) nachweisen. Bei 77 (40,1%) liegt kein Anhalt für eine Vorschädigung der Haut vor. 6 (3,1%) Tumoren gründen auf anderen Vorschädigungen der Haut. Vor allem das AFX zeigt eine deutlich Exposition von 63,4% ($n=59$) für die Tumorbildung in chronisch aktinisch geschädigter Haut. Auch das DS korreliert signifikant mit UV-Strahlung (51,8%, $n=44$). Nur 14,3% ($n=2$) der PS sind mit UV-Exposition verbunden, ein Hinweis für einen anderen ätiologischen Hintergrund der PS (vgl. Tab. 10). Anhand des Chi-Quadrat-Test nach Pearson ist die Korrelation signifikant ($p=0,013$).

Tumorentstehung infolge Immunsuppression lässt sich in insgesamt 7 Fällen nachweisen. 3 Patienten wurden leicht immunsupprimiert, 4 Patienten erhalten eine mittlere immunsuppressive Therapie. Tab. 10, 12, 14, 15, 16 und 17 zeigen zusammenfassende Übersichten der signifikanten Ergebnisse der drei Tumorarten.

Tab. 10: Tumorcharakteristika der Tumorarten AFX, DS und PS

	AFX (%)	DS (%)	PS (%)	Signifikanz (p-Wert)
<i>1-3. häufigste Tumorlokalisationen</i>				0,032
Capillitium	56 (60,2%)	48 (56,5%)	6 (42,9%)	
Stirn	7 (7,5%)	13 (15,3%)	1 (7,1%)	
Ohr	9 (9,7%)	6 (7,1%)	1 (7,1%)	
<i>Rezidivtumor</i>				0,004
Ja	16 (17,2%)	20 (23,5%)	8 (57,1%)	
<i>Vertikale Invasionstiefe</i>				<0,001
Oberflächlich	76 (97,4%)	12 (14,8%)	0 (0%)	
Tief	2 (2,6%)	69 (85,2%)	9 (100%)	
<i>Lymphgefäßinvasion</i>				0,001
ja	0 (0%)	13 (16,9%)	2 (25%)	
<i>Perineurales Wachstum</i>				0,002
ja	0 (0%)	10 (13%)	2 (25%)	
<i>Nekrosen</i>				<0,001
ja	0 (0%)	38 (49,9%)	7 (87,5%)	
<i>Vorschädigung</i>				0,013
Keine	29 (31,2%)	37 (43,5%)	11 (78,6%)	
Aktinisch/UV	59 (63,4%)	44 (51,8%)	2 (14,3%)	
Radioderm	1 (1,1%)	2 (2,4%)	1 (7,1%)	
Andere	4 (4,3%)	2 (2,4%)	0 (0%)	

Explorative Datenanalyse der metrischen Tumorcharakteristika nach Tumortyp

Das Alter bei Erstdiagnose (ED) liegt mittelwertig für AFX bei 74,7 Jahren und für DS bei 77,9 Jahren. Im Durchschnitt sind Patienten mit PS jünger als Patienten mit einem AFX oder DS (vgl. Tab. 11). In Bezug auf den Kruskal-Wallis-Test, bei dem ein Vergleich aller 3 Gruppen miteinander durchgeführt wird ($p=0,015$) und den Mann-Whitney-U-Test, bei dem ein Vergleich von 2 Gruppen miteinander durchgeführt wird, liegt das Ergebnis im signifikanten Bereich. AFX und DS zeigen einen p-Wert von 0,024 für die Korrelation der Tumortypen mit dem Alter. Die Korrelation zwischen DS und PS ist ebenfalls signifikant ($p=0,028$). Der p-Wert beim Mann-Whitney-U-Test von AFX und PS ist dagegen nicht signifikant ($p=0,135$). Tab. 11 veranschaulicht Mittelwert, Standardabweichung und Spanne des Alters bei ED von AFX, DS und PS.

Tab. 11: Alter bei Erstdiagnose

Alter	AFX	DS	PS
Mittelwert	74,7	77,9	64,1
Standardabweichung	10,3	9,2	23,8
Spanne	31,5-92,3	36,6-94,1	22,6-96,4

Die Anzahl der Rezidivtumoren beläuft sich im Mittel bei AFX auf 0,2 (SD: 0,4) mit einer Spanne von 0 bis 2. DS zeigen mittelwertig 0,3 Rezidive (SD: 0,6) mit einer Spanne zwischen 0 und 4. PS gehen im Durchschnitt öfter mit Rezidiven einher. Hier liegt der Mittelwert bei 1,0 (SD:1,2) und die Spanne reicht von 0 bis 4.

Die Vergleichsanalyse zwischen den 3 Gruppen ist signifikant ($p=0,002$). Die Korrelationen zwischen AFX und PS sowie DS und PS, in Bezug auf die Anzahl der Rezidivtumoren, sind mit $p\leq 0,001$ und $p=0,005$ signifikant. Eine Ausnahme stellt in diesem Fall die Korrelation zwischen AFX und DS dar (n.s.).

Der Primärtumordurchmesser ist bei AFX durchschnittlich am kleinsten mit 12,9 mm (SD: 8,3 mm). Die Spanne reicht von 1-40 mm. Das DS hat den größten Durchmesser der 3 Tumortypen mit 23,7 mm (SD: 20,0 mm). Das Minimum ist mit 4 mm und das Maximum mit 125 mm gegeben. Der Mittelwert des Primärtumordurchmessers von PS liegt bei 10,3 mm mit einer Standardabweichung von 13,4 mm und einer Spanne zwischen 7 und 43 mm. Der Zusammenhang ist innerhalb der Vergleichsanalyse zwischen 3 Gruppen signifikant ($p\leq 0,001$).

Innerhalb der Vergleichsanalyse zwischen AFX und DS ($p \leq 0,001$) und zwischen AFX und MFH ($p = 0,046$) zeigt sich ebenfalls ein signifikantes Ergebnis. Ein Zusammenhang zwischen DS und PS bezogen auf den Primärtumordurchmesser ist nicht gegeben ($p > 0,05$).

Die Tumordicke nach Breslow liegt für AFX bei einem 95% KI zwischen 2,7 und 3,7 mm mit einem Mittelwert von 3,2 mm (SD: 2,1) und einer Spanne zwischen 1,0 und 12,0 mm. Der Mittelwert für DS liegt bei 7,9 mm (SD: 6,6) und die Spanne zwischen 2,2 und 50,0 mm. Die Untergrenze des 95% KI liegt bei 6,4 mm, die Obergrenze bei 9,4 mm. Der Mittelwert des PS liegt bei 13,6 mm (SD: 7,5). Die Spanne reicht von 6,2-30,0 mm. Der Zusammenhang ist im Kruskal-Wallis-Test mit $p \leq 0,001$ signifikant. Die Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests zeigen ebenfalls für AFX/DS ($p \leq 0,001$), AFX/PS ($p \leq 0,001$) und DS/PS ($p = 0,004$) Signifikanz.

4.2 Therapie und Outcome

Nach eindeutiger Diagnose wird der Tumor in 190 (99%) Fällen reseziert. Die Anzahl der notwendigen Operationen zur Primärtumorentfernung liegt zwischen 1 und 8. Es werden alle operativen Eingriffe im Bereich des Hautareals, unter anderem Probebiopsien, Resektionen, Nachresektionen und Defektdeckungen, erfasst. Von 92 resezierten AFX erhalten 10 (10,9%) eine OP, 39 (42,4%) zwei OPs und 34 (37,0%) drei OPs. Es liegen 9 Fälle (9,8%) vor, bei denen die Anzahl >4 ist. Von insgesamt 84 DS werden 8 (9,5%) in einer OP reseziert, 30 (35,7%) in zwei OPs und 32 (38,1%) in drei OPs. 14 (16,7%) Patienten erhalten mehr als 4 Operationen, um als tumorfrei zu gelten. Bei 14 PS wird in 3 (21,4%) Fällen einmal reseziert, in 5 (35,7%) Fällen zweimal reseziert und in 2 (14,3%) Fällen dreimal reseziert. 4 (28,5%) Tumoren werden häufiger als viermal operiert. Der Zusammenhang zwischen der Anzahl der Operationen und der abschließenden histologischen Einordnung ist mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner 1% ($p = 0,001$) signifikant. Abb. 5 veranschaulicht die Häufung für bis zu drei Operationen.

Im Gegensatz zur primären Radiatio wird die adjuvante Therapie häufiger durchgeführt ($n=11$). 2 (2,2%) AFX, 5 (5,9%) DS und 4 (28,6%) PS erhalten adjuvante Radiatio. Der Zusammenhang zwischen Tumorart und Therapieform ist hoch signifikant ($p \leq 0,001$). Eine adjuvante Chemotherapie wird in 3 Fällen durchgeführt. Adjuvante Chemotherapie wird einmalig bei DS (1,2%) und bei 2 Fällen (14,3%) von PS durchgeführt ($p \leq 0,001$).

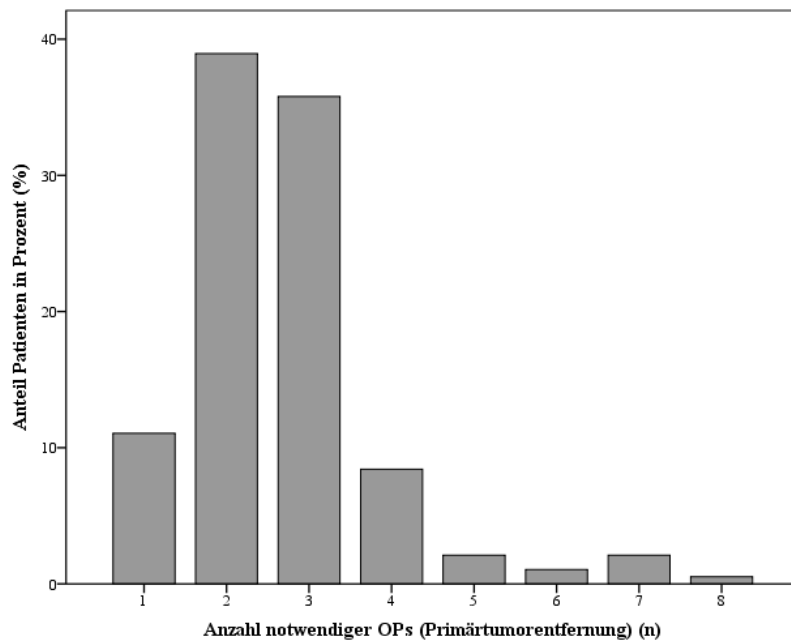


Abb. 5: Relative Verteilung der Patienten bzgl. der Anzahl notwendiger Operationen zur Primärtumorentfernung

Mit 35 (18,2%) Fällen ist das Risiko für die Entwicklung eines Lokalrezidivs relativ hoch. 11,8 % (n=11) der AFX entwickeln im Therapieverlauf ein Lokalrezidiv. Bei 85 untersuchten DS entwickeln 20% (n=17) ein Lokalrezidiv. Bei PS wird eine deutlich schlechtere Prognose ermittelt. 50% (n=7) der PS zeigen im Therapieverlauf ein Lokalrezidiv ($p=0,002$). Die Zeit bis zum Auftreten des Lokalrezidivs liegt im Durchschnitt bei 32 Monaten mit einem Minimum von 3 Monaten und einem Maximum von 202 Monaten. Bei insgesamt 35 Patienten mit Lokalrezidiven wird auch die Anzahl der auftretenden Lokalrezidive untersucht. 22 (62,9%) treten einmal auf, 5 (14,3%) zweimal und 8 (22,9%) konnten dreimal nachgewiesen werden.

Ein Metastasierungsverhalten liegt in 12 Fällen vor. 5 (5,9%) DS, sowie 2 (14,3%) PS, gehen mit lokoregionärer Metastasierung einher. Es gibt innerhalb der Studie keinen Anhalt dafür, dass AFX mit lokoregionären Metastasen assoziiert sind. Der Zusammenhang ist signifikant ($p=0,010$). Hiermit vergleichbar zeigt sich auch das Auftreten von Fernmetastasierung in Abhängigkeit vom Tumortyp. Insgesamt werden 5 Fälle identifiziert, darunter 1 (1,2%) DS und 4 (28,6%) PS. Das AFX ist abermals frei von Metastasierung ($p\leq 0,001$).

Diese signifikanten Unterschiede zeigen sich auch deutlich in dem Zusammenhang zwischen Gesamtmetastasierung und Tumortyp. 9 Patienten sind entweder von lokoregionärer- oder von Fernmetastasierung betroffen. Darunter 5 (5,9) DS und 4 (28,6%) PS. Kein AFX geht mit Metastasierung einher ($p\leq 0,001$).

Tab. 12: Therapie und Outcome der Tumorarten AFX, DS und PS

	AFX (%)	DS (%)	PS (%)	Signifikanz (p-Wert)
<i>Anzahl der notwendigen OPs</i>				0,001
1	10 (10,9%)	8 (9,5%)	3 (21,4%)	
2	39 (42,4%)	30 (35,7%)	5 (35,7%)	
3	34 (37%)	32 (38,1%)	2 (14,3%)	
4-8	9 (9,8%)	14 (16,7%)	4 (28,5%)	
<i>Adjuvante Radiatio</i>				<0,001
Ja	2 (2,2%)	5 (5,9%)	4 (28,6%)	
<i>Adjuvante Chemotherapie</i>				<0,001
ja	0 (0%)	1 (1,2%)	2 (14,3%)	
<i>Lokalrezidiv</i>				0,002
ja	11 (11,8%)	17 (20,0%)	7 (50%)	
<i>Lokoregionäre Metastasierung</i>				0,01
ja	0 (0%)	5 (5,9%)	2 (14,3%)	
<i>Fernmetastasierung</i>				<0,001
ja	0 (0%)	1 (1,2%)	4 (28,6%)	
<i>Gesamtmetastasierung</i>				<0,001
ja	0 (0%)	5 (5,9%)	4 (28,6%)	
<i>Krankheitsspezifisches Überleben</i>				<0,001
ja	0 (0%)	1 (1,2%)	2 (14,3%)	

Bei 7 Patienten mit lokoregionären Metastasen liegt die mittlere Zeitspanne zwischen der Erstdiagnose und dem Auftreten bei 25 Monaten mit einer Standardabweichung von 29 Monaten. 5 vorliegende Fernmetastasen treten mit einer mittleren Zeitspanne ab ED von 51 Monaten auf.

Von 5 Fernmetastasierten zeigen sich 3 (60%) Fälle, die auch eine lokoregionäre Metastasierung aufweisen. Von 7 lokoregionär Metastasierten weisen 3 (42,9%) Fälle Fernmetastasierung auf. 183 Tumoren zeigen keine Metastasierung.

Die Korrelation zwischen krankheitsspezifischem Überleben und Tumortyp ist signifikant ($p \leq 0,001$). 189 Patienten überleben bzw. versterben nicht tumorbedingt. 3 Fälle versterben tumorbedingt. Davon entfällt einer (1,2%) auf das DS und 2 (14,3%) auf das PS.

Explorative Datenanalyse der metrischen Therapie- und Outcome-Daten nach Tumortyp

Innerhalb der Therapie eines AFX werden im Durchschnitt 2,5 Operationen durchgeführt (SD: 0,9). Das Minimum liegt bei 1 OP und das Maximum bei 6 OPs. Das DS wird mittelwertig 2,8 mal operiert. Die Standardabweichung beträgt 1,3 und die Spanne reicht von 1 bis 8. Das PS wird im Durchschnitt 3,1 mal operiert (SD: 2,2). Das Minimum liegt bei einer und das Maximum bei 7 Operationen. Die Ergebnisse des Kruskal-Wallis-Tests und des Mann-Whitney-U-Tests für die drei Tumortypen sind alle mit $p > 0,05$ nicht signifikant.

In der Vergleichsanalyse des Kruskal-Wallis-Tests zeigt sich ein signifikantes Ergebnis für den Zusammenhang zwischen dem Sicherheitsabstand bei R0 und dem jeweiligen Tumortyp ($p = 0,028$). Anhand des Mann-Whitney-U-Tests lässt sich für den Vergleich des Sicherheitsabstands mit AFX und DS keine Signifikanz ermitteln. Im Gegensatz hierzu ist der Vergleich zwischen AFX und PS ($p = 0,012$) sowie der Vergleich zwischen DS und PS ($p = 0,009$), hoch signifikant. Der Mittelwert des Sicherheitsabstands liegt bei AFX bei 5,3 mm (SD: 4,3), bei DS bei 5,4 mm (SD: 4,9) und bei PS bei 13,0 mm (SD: 9,1). Bei AFX liegt der Wert des 95% KI zwischen 4,4 und 6,3 mm bei einer Spanne von 1,1 bis 30,0 mm. Der Sicherheitsabstand bei DS hat ein 95% KI von 4,3 bis 6,6 mm bei einer Spanne von 0,2 bis 30,0 mm. Das 95% KI liegt für den Tumortyp PS zwischen 6,9 und 19,1 mm, der minimale Wert liegt bei 1,0 mm, der maximale Wert liegt bei 30,0 mm.

Die Vergleichsanalyse der Tumortypen und der Dosisangabe (in Gy) einer Radiatio, lässt in keinem der genannten Tests ein signifikantes Ergebnis zu ($p > 0,05$). Die Dosisangabe ist für 3 AFX, 4 DS und 4 PS bekannt. Im Durchschnitt liegt sie für AFX bei 63,3 Gy (SD: 5,8), für DS bei 60,0 Gy (SD: 17,8) und für PS bei 62,9 Gy (SD: 3,4).

Der Follow-Up-Zeitraum eines AFX liegt im Durchschnitt bei 19,9 Monaten. Es handelt sich um den Zeitpunkt der letzten Untersuchung bzw. der letzten Nachkontrolle. Die Spanne des DS reicht von 0 bis 295,7 Monaten und zeigt für das DS einen Mittelwert von 18,9 Monaten. Das PS hat im Durchschnitt den längsten Follow-Up-Zeitraum mit 82,2 Monaten bei einer Spanne von 8,1 bis 267,6 Monaten.

Bei nicht parametrischer Vergleichsanalyse aller 3 Gruppen zeigt sich ein signifikantes Ergebnis ($p \leq 0,001$). Der Zusammenhang von AFX und DS ist nicht signifikant im Mann-Whitney-U-Test ($p = 0,980$). Es zeigt sich allerdings zwischen AFX und PS und zwischen DS und PS ein ausgesprochen signifikantes Ergebnis ($p \leq 0,001$).

4.3 Metastasierung

Innerhalb der Studie wird das Metastasierungsverhalten genauer betrachtet. Je nach Tumortyp wird das Auftreten von Fern- und lokoregionären Metastasen unterschieden, sowie die Analyse der gesamten Metastasierung beleuchtet. Das AFX zeigt in keinem Fall ein Metastasierungsverhalten und wird von dieser Analyse ausgeschlossen.

DS und PS ($n=99$) werden in Bezug zu diversen Tumorparametern eingehend untersucht.

4.3.1 Analyse der Fernmetastasierung nach Ausschluss atypischer Fibroxanthome

Primärtumordaten

Es liegt eine Anzahl von 5 ($n=99$, 5,1%) fernmetastasierten Tumoren vor. 1 Fernmetastase ($n=85$, 1,2%) entfällt auf das DS, 4 ($n=14$, 28,6 %) Weitere auf das PS. Tab. 13 veranschaulicht das Ergebnis mit $p \leq 0,001$.

Tab. 13: Fernmetastasierung von DS und PS (nach Ausschluss von AFX)

Tumortyp	Fernmetastasierung	
	Nein (%)	Ja (%)
DS	84 (98,8%)	1 (1,2%)
PS	10 (71,4%)	4 (28,6%)

Bei 28 vorliegenden Rezidivtumoren der Entitäten DS und PS entwickeln 3 Tumoren (10,7%) eine Fernmetastase. Bei 2 (2,8%) Fernmetastasierten besteht keine Assoziation mit einem Rezidivtumor.

2 (8,7%) Fernmetastasierte entwickeln einmalig einen Rezidivtumor. Vermaliges Auftreten eines Rezidivs ist einmalig mit einer Fernmetastase assoziiert (n=2, 50%). Das Ergebnis, ob ein Rezidivtumor mit Fernmetastasen einhergeht, ist in der Ja/Nein-Frage mit $p=0,136$ nicht signifikant. Signifikanz besteht allerdings zwischen der Anzahl der Rezidivtumoren und der Ausbildung von Fernmetastasen ($p=0,041$).

Die 5 untersuchten Fernmetastasen werden in keinem Fall mit einer chronisch aktinischen Vorschädigung in Verbindung gebracht. 4 (n=48, 8,3%) Fernmetastasen treten ohne eine Vorschädigung der Haut auf. 1 von 3, im Zustand nach Radiatio entstandener Tumoren, geht mit einer Fernmetastase einher. Anhand des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson ist das Ergebnis für den Zusammenhang zwischen Fernmetastasierung und Vorschädigung der Haut signifikant ($p=0,035$) (vgl. Tab. 14).

Therapie und Outcome

Alle Primärtumoren der 5 Fernmetastasierten werden initial operativ reseziert. In einem einzigen Fall (1,2%) tritt eine Fernmetastase bei 86 R0-resezierten Tumoren auf. Im Fall eines R1-Status entwickeln 30% (n=3) eine Fernmetastase. Prognostisch deutlich schlechter ist die Entwicklung einer Fernmetastase im Fall einer R2-Resektion. 50% (n=1) entwickeln eine Fernmetastase. Es zeigt sich bei dieser Untersuchung eine ausgeprägte Signifikanz für den Zusammenhang zwischen dem R-Status und der Ausbildung von Fernmetastasen ($p\leq 0,001$).

Im Gegensatz zur primären Radiatio ist Zusammenhang zwischen adjuvanter Radiatio und Fernmetastasierung mit $p=0,005$ signifikant. 3 von 5 Fernmetastasierten erhalten eine adjuvante Radiatio. Insgesamt werden 9 Patienten adjuvant bestrahlt, d.h. 6 Patienten erhalten diese Therapieform ohne die Ausprägung von Fernmetastasen.

Prägnanz zeigt auch das Ergebnis des Vergleichs zwischen adjuvanter Chemotherapie und Fernmetastasierung ($p\leq 0,001$). Alle (n=3, 100%) Patienten, die eine adjuvante Chemotherapie erhalten, leiden auch unter Fernmetastasierung. 2 Fernmetastasierte erhalten keine adjuvante Chemotherapie.

Alle tumorbedingt verstorbenen Patienten leiden unter Fernmetastasen (n=3, 100%). 2 (40%) Fernmetastasierte überleben bzw. versterben nicht tumorbedingt. Insgesamt 96 Patienten mit DS und PS (97%) überleben. Es besteht ein ausgeprägter Zusammenhang zwischen dem krankheitsspezifischen Überleben und Fernmetastasierung ($p\leq 0,001$).

2 von 5 Fernmetastasierten sind nicht mit lokoregionärer Metastasierung assoziiert. Bei 3 Fernmetastasierten liegen lokoregionäre Metastasen vor. Wiederum 4 lokoregionäre Metasta-

sen treten ohne Fernmetastasierung auf. Insgesamt liegen 7 lokoregionäre Metastasen vor. Die Fernmetastasierten machen demnach einen Anteil von 42,9% unter den lokoregionären Metastasen aus. Der Zusammenhang ist signifikant ($p=0,002$) (vgl. Tab. 14).

Tab. 14: Tumorcharakteristika bei Fernmetastasierung

	Fernmetastasierung		Signifikanz (p-Wert)
	Nein (%)	Ja (%)	
<i>Tumortyp</i>			0,001
DS	84 (98,8%)	1 (1,2%)	
PS	10 (71,4%)	4 (28,6%)	
<i>Rezidivtumor (Anzahl)</i>			0,041
<i>Vorschädigung</i>			0,035
keine	44 (91,7%)	4 (8,3%)	
Aktinisch/UV	46 (100%)	0 (0%)	
Radioderm	2 (66,7%)	1 (33,3%)	
Andere	2 (100%)	0 (0%)	
<i>R-Status</i>			<0,001
R0	85 (98,8%)	1 (1,2%)	
R1	7 (70%)	3 (30%)	
R2	1 (50%)	1 (50%)	
<i>Adjuvante Radiatio</i>			0,005
ja	6 (66,6%)	3 (33,3%)	
<i>Lokoregionäre Metastasierung</i>			0,002
nein	90 (97,8%)	2 (2,2%)	
ja	4 (57,1%)	3 (42,9%)	
<i>Alter bei Erstdiagnose (in Jahren)</i>			0,008
MW	76,7	63,0	
SD	12,9	9,6	
95% KI	74,0-79,3	51,1-74,9	
<i>Tumordicke n. Breslow (in mm)</i>			0,005
MW	8,1	14,4	
SD	6,8	4,8	
95% KI	6,6-9,6	8,4-20,4	

Explorative Datenanalyse der Fernmetastasierung

Signifikante Ergebnisse mit $p<0,05$:

Das mittlere Alter bei Erstdiagnose eines Fernmetastasierten liegt bei 63,0 Jahren mit einer Standardabweichung von 9,6 Jahren. Im Gegensatz hierzu zeigt sich ohne Fernmetastasierung

ein mittleres Alter von 77,7 Jahren (SD: 12,9). Im Minimum liegt das Alter bei 22,6 Jahren und im Maximum bei 96,4 Jahren ($p=0,008$).

Die Tumordicke nach Breslow liegt bei Fernmetastasierten im Mittel bei 14,4 mm mit einer Standardabweichung von 4,8 mm. Die Tumordicke reicht von 10,5 mm bis 22,0 mm. Das 95% KI liegt zwischen 6,6 und 9,6 mm. Die mittlere Tumordicke bei Tumoren ohne Fernmetastasen liegt bei 8,1 mm mit einer Standardabweichung von 6,8 mm. Das Minimum liegt bei 2,0 mm und das Maximum bei 50 mm ($p=0,005$).

4.3.2 Analyse der lokoregionären Metastasierung nach Ausschluss atypischer Fibroxanthome

Primärtumordaten

Es liegen insgesamt 7 lokoregionär metastasierte Tumoren vor. 5 davon entfallen auf das DS ($n=85$, 5,9%) und 2 entfallen auf das PS ($n=14$, 14,3%).

Die Tumorlokalisation liegt in 2 Fällen am Capillitium ($n=54$, 3,7%), einmal in der Temporalregion ($n=4$, 25%), einmal auf der Wange ($n=4$, 25%), einmal am Hals ($n=2$, 50%) und zweimal sind mehrere Regionen betroffen ($n=9$, 22,2%). Für den Zusammenhang zwischen Primärtumorlokalisation und der Ausprägung von lokoregionären Metastasen besteht eine Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner 5% mit $p=0,049$.

Von 24 Rezidivtumoren wurden 4 (14,3%) identifiziert, die auch unter lokoregionärer Metastasierung leiden. Diese vier Fälle machen einen Anteil von 57,1% aller lokoregionären Metastasen ($n=7$) aus. 42,9% ($n=3$) der lokoregionären Metastasen sind nicht mit Ausbildung eines Rezidivs assoziiert.

3 Metastasierte liegen ohne Rezidivtumor vor, 2 Metastasierte entwickeln einmalig ein Rezidiv und jeweils ein Patient mit Metastasen entwickelt zweimal sowie ein anderer viermal ein Rezidiv. Das Ergebnis zeigt keine Signifikanz für die Ja/Nein-Frage, ob ein Rezidiv mit lokoregionärer Metastasierung einhergeht. Die Anzahl der Rezidivtumoren in Bezug auf das Metastasierungsverhalten ist allerdings signifikant ($p=0,016$).

Therapie und Outcome

Bei 3 R0-resezierten Tumoren entwickelt sich eine Metastase (3,5%). Wiederum 3 von 10 R1-resezierte Tumoren entwickeln eine Metastase (30,0%). Insgesamt 2 Patienten werden R2-reseziert. Einer der e.g. entwickelt eine lokoregionäre Metastase. Es liegt also eine Häufigkeit

von 50% vor. Das Ergebnis zeigt eine ausgeprägte Signifikanz ($p=0,001$) für den Zusammenhang zwischen nicht vollständig resezierten Tumoren und der Ausbildung von lokoregionären Metastasen. Tab. 15 veranschaulicht die Ergebnisse.

Tab. 15: Tumorcharakteristika bei lokoregionärer Metastasierung

	Lokoregionäre Metastasierung		Signifikanz (p-Wert)
	Nein (%)	Ja (%)	
<i>Tumorklassifikation</i>			0,049
<i>Rezidivtumor (Anzahl)</i>			0,016
0	68 (95,8%)	3 (4,2%)	
1	21 (91,3%)	2 (8,7%)	
2	1 (50%)	1 (50%)	
3	1 (100%)	0 (0%)	
4	1 (50%)	1 (50%)	
MW	0,3	1,1	0,041
SD	0,7	1,5	
95% KI	0,2-0,5	-0,2-2,5	
<i>R-Status</i>			0,001
R0	83 (96,5%)	3 (3,5)	
R1	7 (70%)	3 (30%)	
R2	1 (50%)	1 (50%)	
<i>Adjuvante Radiatio</i>			0,015
ja	6 (66,6%)	3 (33,3%)	
<i>Adjuvante Chemotherapie</i>			0,013
ja	1 (33,3%)	2 (66,7%)	
<i>Lokalrezidiv</i>			0,009
Nein	73 (97,3%)	2 (2,7%)	
Ja	19 (79,2%)	5 (20,8)	
<i>Anzahl der notwendigen OPs</i>			0,023
MW	2,7	5,0	
SD	1,2	2,6	
95% KI	2,4-2,9	2,6-7,4	

Bei insgesamt 9 adjuvant bestrahlten Patienten, lassen sich auch 3 (33,3%) Fälle mit lokoregionärer Metastasierung feststellen. Es besteht demnach Signifikanz mit $p=0,015$.

Eine weitere Therapieform stellt die adjuvante Chemotherapie dar. 2 von 7 (28,6%) lokoregionär Metastasierten werden mittels einer Chemotherapie behandelt. Insgesamt liegen drei

Chemotherapierte vor, wodurch sich eine relative Häufigkeit von 66,7% für die Behandlung von Metastasierten mit adjuvanter Chemotherapie ergibt. Die exakte Signifikanz wird mit $p=0,013$ angegeben.

71,4% ($n=5$) der lokoregionär Metastasierten gehen mit einem Lokalrezidiv einher. In 2 Fällen (28,6%) mit Metastasierung entsteht kein Lokalrezidiv. Von insgesamt 24 Lokalrezidiven konnte eine relative Häufigkeit von 20,8% ($n=5$) für das Vorliegen von Metastasen ermittelt werden. Die exakte Signifikanz für diesen Zusammenhang ist mit $p=0,009$ gegeben.

2 von 3 tumorbedingt verstorbenen Patienten sind von lokoregionären Metastasen betroffen (66,7%). 5 Metastasierte versterben nicht tumorbedingt bzw. überleben (5,2%). Das Ergebnis liegt im signifikanten Bereich mit $p=0,013$.

Explorative Datenanalyse der lokoregionären Metastasierung

Signifikante Ergebnisse mit $p<0,05$:

Im Durchschnitt liegen bei Rezidivtumoren ohne Metastasierung 0,3 Rezidive (SD: 0,7) und mit lokoregionärer Metastasierung 1,1 Rezidive (SD: 1,5) vor. Die Spannweite liegt bei 4, mit einem minimalen Wert von 0 und einem maximalen Wert von 4 Rezidiven. Im Mann-Whitney-U-Test lässt sich eine Signifikanz von $p=0,041$ für diesen Zusammenhang feststellen.

Die Anzahl der notwendigen Operationen zeigt einen Mittelwert von 2,7 (SD: 1,2) wenn keine Metastasierung vorliegt. Im Minimum liegt die OP-Anzahl bei 1, im Maximum bei 7 Operationen. Der Mittelwert liegt bei 5,0 (SD: 2,6) wenn lokoregionäre Metastasen identifiziert werden. Die Spanne liegt zwischen 2 und 8 Operationen. Das 95% KI liegt bei 2,6 bis 7,4. Dieser Zusammenhang veranschaulicht eine statistische Signifikanz von $p=0,023$ für die Anzahl der Operationen bei lokoregionärer Metastasierung.

4.3.3 Analyse der Gesamtmetastasierung nach Ausschluss atypischer Fibroxanthome

Im Folgenden wird die Gesamtmetastasierung unter Einschluss aller Fern- und lokoregionären Metastasen nach Ausschluss der AFX betrachtet. Es liegt eine Anzahl von $n=99$ Tumoren vor. Tumoren die sowohl lokoregionäre Metastasen als auch Fernmetastasen entwickeln, werden in Bezug zu verschiedenen Tumorparametern analysiert.

Primärtumordaten

Es konnten 9 Tumoren mit gleichzeitiger fern- und lokoregionärer Metastasierung identifiziert werden. 5 (5,9%) entfallen auf das DS, 4 (28,6%) sind mit einem PS assoziiert (vgl. Tab. 16). Anhand des exakten Tests nach Fisher ist der Zusammenhang signifikant ($p=0,021$).

Bei 4 von 9 (44,4%) metastasierten Betroffenen besteht keine Assoziation zu einem Rezidivtumor. Bei 5 Metastasierten handelt es sich um einen Rezidivtumor (vgl. Tab. 16). Von diesen entwickeln 3 (13,0%) Metastasierte einmalig ein Rezidiv, 1 (50,0%) Metastasierter zwei Rezidive und 1 weiterer (50,0%) vier Rezidive. Tab. 16 veranschaulicht u.a. den signifikanten Zusammenhang zwischen der Ausbildung von Metastasen und einem Rezidiv ($p=0,047$).

Therapie und Outcome

Bei 3 (3,5%) R0-resezierten Tumoren entwickelt sich eine lokoregionäre Metastase bzw. Fernmetastase (vgl. Tab. 16). 5 mikroskopisch non in sano resezierte Tumoren entwickeln eine Metastase. Bei insgesamt 10 R1-resezierten macht dies einen Anteil von 50% aus. 1 von 2 R2-resezierten zeigt Metastasierungsverhalten. Tab. 16 veranschaulicht u.a. den Zusammenhang mit ausgeprägter Signifikanz ($p\leq 0,001$).

Primäre Radiatio wird in keinem Fall von Metastasierung durchgeführt (n.s. denn $p>0,05$).

4 Fälle von Metastasierung werden mit adjuvanter Radiatio therapiert. Bei insgesamt 9 Patienten mit e.g. Therapie liegt der Anteil demnach bei 44,4%. 5 (55,6%) Patienten erhalten eine Radiatio obwohl keine Metastasierung vorliegt. Der Zusammenhang zwischen adjuvanter Radiatio und Metastasierung ist signifikant ($p=0,003$).

6 (66,7%) Metastasierte werden nicht mit einer Chemotherapie behandelt. 3 (33,3%) Metastasierte erhalten eine Chemotherapie. Innerhalb der Studie liegt die Anzahl bei 3 Patienten, die mittels adjuvanter Chemotherapie behandelt werden. Demnach liegt die relative Häufigkeit bei 100%. Der Zusammenhang ist signifikant mit $p=0,001$.

Insgesamt 24 Lokalrezidive beinhalten 6 (25%) Fälle mit Metastasierungsverhalten. 3 (4,0%) Metastasierte entwickeln kein Lokalrezidiv. 75 Patienten zeigen keinen Anhalt für die Entwicklung eines Lokalrezidivs. Im Test nach Fisher ist $p=0,006$.

Alle verstorbenen Patienten ($n=3$) zeigen zuvor Metastasierungsverhalten. 6 (6,3%) weitere Fälle, die von Metastasenbildung betroffen sind, überleben bzw. versterben nicht tumorbedingt. Der Zusammenhang zwischen dem krankheitsspezifischen Überleben und Metastasierung zeigt eine deutliche Signifikanz von $p=0,001$.

Tab. 16: Tumorcharakteristika bei Gesamtmetastasierung

	Gesamtmetastasierung		Signifikanz (p-Wert)
	Nein (%)	Ja (%)	
<i>Tumortyp</i>			0,021
DS	80 (94,1%)	5 (5,9%)	
PS	10 (71,4%)	4 (28,6%)	
<i>Rezidivtumor (Anzahl)</i>			0,047
0	67 (94,4%)	4 (5,6%)	
1	20 (87,0%)	3 (13,0%)	
2	1 (50,0%)	1 (50,0%)	
3	1 (100,0%)	0 (0,0%)	
4	1 (50,0%)	1 (50,0%)	
MW	0,3	1,0	0,034
SD	0,7	1,3	
95% KI	0,2-0,5	-0,02-2,2	
<i>R-Status</i>			<0,001
R0	83 (96,5%)	3 (3,5%)	
R1	5 (50,0%)	5 (50,0%)	
R2	1 (50,0%)	1 (50,0%)	
<i>adjuvante Radiatio</i>			0,003
ja	5 (55,6%)	4 (44,4%)	
<i>adjuvante Chemotherapie</i>			0,001
ja	0 (0,0%)	3 (100,0%)	
<i>Lokalrezidiv</i>			0,006
Nein	72 (96,0%)	3 (4,0%)	
Ja	18 (75,0%)	6 (25,0%)	

Explorative Datenanalyse der Gesamtmetastasierung

Signifikante Ergebnisse mit $p < 0,05$:

Für die Rezidivtumoranzahl lässt sich im Mann-Whitney-U-Test ein signifikanter Bereich

ermitteln ($p=0,034$). Im Fall von Metastasierung liegt der Mittelwert bei 1,0 für die Anzahl der auftretenden Rezidive. Das 95% KI liegt zwischen -0,02 und 2,02. Die Standardabweichung liegt bei 1,3. Die Werte rangieren zwischen 0 und 4 Rezidiven. Ohne Metastasierung ist der durchschnittliche Mittelwert deutlich kleiner. Die Anzahl liegt bei 0,3 (SD: 0,7). Die Spanne reicht ebenfalls von 0 bis 4 Rezidiven.

4.4 Lokalrezidive

Alle diagnostizierten AFX, DS und PS ($n=192$) werden als Gesamtkollektiv anhand des Auftretens von Lokalrezidiven in Bezug auf unterschiedliche Tumorparameter untersucht.

Primärtumordaten

Bei 25 (56,8%) Tumoren, die ein Lokalrezidiv entwickeln, liegt auch initial ein Rezidivtumor vor. 19 (43,2%) Tumoren, die initial als Rezidivtumor bekannt sind, entwickeln dagegen kein späteres Lokalrezidiv.

Von 148 Tumoren, die nicht mit einem Rezidivtumor assoziiert sind, entwickeln 10 (6,8%) ein Lokalrezidiv. Beim einmaligen Vorliegen eines Rezidivtumors, zeigen 19 (51,4%) Fälle die Tendenz, erneut ein Lokalrezidiv zu entwickeln. Wird der Primärtumor als zweimaliges Rezidiv beschrieben, zeigen 3 von 4 (75%) das Auftreten eines Lokalrezidivs. Bei insgesamt 2 Patienten, denen ein viermaliges Auftreten eines Rezidivtumors voraus geht, sind beide von der Ausprägung eines erneuten Lokalrezidivs betroffen. Das Ergebnis zeigt hohe Signifikanz, sowohl für die Ja/Nein-Frage, ob ein Rezidivtumor vorliegt, als auch für die genaue Anzahl eines solchen mit $p \leq 0,001$.

Infolge der abschließenden histologischen Einordnung werden 11 (11,8%) von 93 AFX, 17 (20,0%) von 85 DS und 7 (50,0%) von 14 PS identifiziert, die ein Lokalrezidiv entwickeln (vgl. Tab. 17). Die asymptotische Signifikanz im Chi-Quadrat-Test nach Pearson ist signifikant ($p=0,002$).

Therapie und Outcome

Anhand der Anzahl der Operationen bis zur vollständigen Primärtumorentfernung zeigt sich eine Korrelation mit der Ausprägung von Lokalrezidiven ($p \leq 0,001$).

2 (9,5%) Betroffene werden einmal operiert, 5 (6,8%) Betroffene werden zweimal operiert und 9 (13,2%) Betroffene werden dreimal operiert. 10 von 16 (62,5%) Patienten, die viermal operiert werden, um den Tumor zu entfernen, entwickeln ein Lokalrezidiv. Je mehr Operatio-

nen notwendig sind, desto häufiger treten Lokalrezidive auf. Der Zusammenhang ist ausgesprochen signifikant. 3 von 4 Patienten, die 5 mal operiert werden, 2 von 2 Patienten, die 6mal operiert werden, 3 von 4 Patienten, die 7 mal operiert werden und 1 Patient, der 8mal operiert wird, zeigen im weiteren Verlauf ein Lokalrezidiv.

27 (15,6%) Fälle von Lokalrezidiven werden zuvor mit R0-Status operiert. 6 von 15 (40%) Fälle mit R1-Status zeigen im späteren Verlauf ein Lokalrezidiv. Insgesamt 2 Patienten werden R2-reseziert, beide entwickeln ein Lokalrezidiv. Zusammenfassend sind 8 von 17 (47,1%) Patienten, die non in sano reseziert werden, auch Merkmalsträger eines Lokalrezidivs. Die Irrtumswahrscheinlichkeit im Chi-Quadrat-Test nach Pearson ist mit $p \leq 0,001$ signifikant (vgl. Tab. 17).

Im Gegensatz zur primären Radiatio, zeigt sich ein signifikantes Ergebnis für das Verhältnis zwischen adjuvanter Radiatio und der Ausprägung eines Lokalrezidivs mit $p \leq 0,001$, denn 8 von 11 (22,9%) adjuvant Bestrahlten gehen mit Lokalrezidiven einher. 27 (77,1%) Betroffene erhalten zuvor keine Radiatio.

Tab. 17: Tumorcharakteristika von Lokalrezidiven

	Nein (%)	Ja (%)	Signifikanz (p-Wert)
<i>Tumortyp</i>			0,002
AFX	82 (88,2%)	11 (11,8%)	
DS	68 (80,0%)	17 (20,0%)	
PS	7 (50,0%)	7 (50,0%)	
<i>Rezidivtumor</i>			<0,001
Nein	138 (93,2%)	10 (6,8%)	
Ja	19 (43,2%)	25 (56,8%)	
<i>Rezidivtumor (Anzahl)</i>			<0,001
0	138 (93,2%)	10 (6,8%)	
1	18 (48,6%)	19 (51,4%)	
2	1 (25,0%)	3 (75,0%)	
3	0 (0,0%)	1 (100,0%)	
4	0 (0,0%)	2 (100,0%)	
MW	0,1	1,0	<0,001
SD	0,4	1,0	
95% KI	0,1-0,2	0,7-1,4	

	Nein (%)	Ja (%)	Signifikanz (p-Wert)
<i>Anzahl der notwendigen OPs</i>			<0,001
MW	2,4	3,7	<0,001
SD	0,9	1,7	
95% KI	2,3-2,5	3,3-4,5	
<i>R-Status</i>			0,001
R0	146 (84,4%)	27 (15,6%)	
R1	9 (60,0%)	6 (40,0%)	
R2	0 (0,0%)	2 (100,0%)	
<i>adjuvante Radiatio</i>			<0,001
Ja	3 (27,3%)	8 (72,7%)	
MW	76,6	63,0	
SD	12,9	9,6	
95% KI	74,0-79,3	51,1-74,9	
<i>Sicherheitsabstand bei R0 in mm</i>			0,031
MW	6,0	5,0	
SD	5,3	5,4	
95% KI	5,3-6,9	2,9-7,2	

Explorative Datenanalyse der Lokalrezidive

Signifikante Ergebnisse mit $p < 0,05$:

Im Fall eines Lokalrezidivs zeigt sich im Durchschnitt, dass initial 1,0 Rezidivtumoren (SD: 1,0) vorliegen. Die Spanne reicht von 0 bis 4 Rezidivtumoren. Das 95% KI liegt zwischen 0,7 und 1,4. In dem Fall, dass kein Lokalrezidiv vorliegt, liegt der Mittelwert bei 0,1 Rezidivtumoren mit einer Standardabweichung von 0,4. Die Spanne reicht in diesem Fall von 0 bis 2. Im Mann-Whitney-U-Test zeigt sich für die Rezidivtumoranzahl als metrische Variable, ein signifikantes Ergebnis ($p \leq 0,001$).

Ohne Entwicklung von Lokalrezidiven liegt die mittlere Anzahl der notwendigen Operationen bei 2,4 (SD: 0,9). Das Minimum liegt bei 1 OP und das Maximum bei 7 OPs. Das 95% KI liegt zwischen 2,3 und 2,5.

Bei Entwicklung eines Lokalrezidivs liegt der Mittelwert bei 3,7 Operationen mit einer Standardabweichung von 1,7. Maximal werden 8 Operationen durchgeführt, minimal eine. Das 95% KI liegt zwischen 3,3 und 4,5. Signifikanz ist mit $p \leq 0,001$ gegeben (bei $n=2$ fehlend).

Der Sicherheitsabstand bei R0 und die Entwicklung von Lokalrezidiven zeigen einen deutlichen Zusammenhang (bei $n=19$ fehlend). Mit Ausprägung von Lokalrezidiven liegt der Sicherheitsabstand im Mittel bei 2,9 mm (SD: 5,4) mit einer Spanne von 0,3 bis 20,0 mm. Das 95% KI hat eine Untergrenze von 2,9 mm und eine Obergrenze von 7,2 mm.

Der Mittelwert des Sicherheitsabstands ist mit 6,0 mm deutlich größer, wenn im weiteren Verlauf keine Lokalrezidive entstehen. Die Standardabweichung liegt bei 5,3 mm und die Spanne reicht von 0,2 bis 30,0 mm. Das 95% KI liegt zwischen 5,2 und 6,9 mm. Der Zusammenhang ist signifikant ($p=0,031$).

Im Anhang finden sich sämtliche nicht signifikanten Ergebnisse in tabellarischer Form um die Ergebnisse der Studie zu vervollständigen (Tab. 18-23).

5 Diskussion

5.1 Zielsetzung der Diskussion

Das Ziel dieser Arbeit war es, eine genaue Klassifizierung und Kategorisierung der Tumorentitäten AFX, DS und PS vorzunehmen, um sowohl Malignitätskriterien für DS und PS zu beschreiben, als auch die Benignität des AFX hervorzuheben und damit den wissenschaftlichen Erkenntnisstand zu bereichern.

Innerhalb dieser Studie wurde ein Patientenkollektiv von 192 Patienten untersucht, die Merkmalsträger eines AFX, DS oder PS sind. Der Studienumfang ist mit einer Fallzahl von $n=192$, darunter $n=156$ erneut histologisch untersuchten Tumoren, verhältnismäßig groß. Analysen und Studien zur Thematik des dermalen Sarkoms sind in der Literatur rar, obwohl die Wichtigkeit einer genauen Differenzierung der Tumoren, und damit ihre Prognose, unerlässlich ist.

Anhand der histologischen Reevaluation, durchgeführt mithilfe von PD Dr. Hallermann, Oberarzt der dermatologischen Abteilung der Fachklinik Hornheide, ließen sich die Tumorentitäten genauer zuordnen und typisieren. Bei 36 Fällen lag kein ausreichendes histologisches Material vor, um sie erneut histologisch zu reevaluieren. Von ursprünglich 156 AFX, 24

MFH, 10 AFX-NOS und 2 MFH-NOS liegen nach erneuter histologischer Analyse und Klassifikation 93 AFX, 85 DS und 14 PS vor.

Im Folgenden werden die Ergebnisse dieser Studie in Korrelation mit bestehender Fachliteratur und anderen aktuellen Studien diskutiert. Die Thematik wurde nur anhand weniger Patientenfallstudien untersucht. Miller et al. führen in diesem Zusammenhang eine Studie mit nur 30 PDS (synonym mit DS) durch. Tardio et al. beschreiben aktuell 18 Fälle von PDS retrospektiv (Tardio et al. 2016). Weitere Studien behandeln in erster Linie die Thematik zwischen AFX und PS bzw. MFH.

Diese Arbeit soll dazu dienen, eine Differenzierung zwischen AFX, DS und PS zu schaffen und das DS in der wissenschaftlichen Literatur als eigene Tumorentität zu etablieren. Eine Kategorisierung der AFX als benigne und der PS als hochgradig-maligne, sowie die Einordnung des DS in den intermediären Bereich, ist wünschenswert.

5.2 Interpretation der Beobachtungen des Ergebnisteils

5.2.1 Tumorcharakteristika, Therapie und Outcome

Das AFX zeigt ein mittleres Alter von 74,1 Jahren und liegt damit in dem von der Literatur beschriebenen Bereich zwischen der 7. und 8 Lebensdekade. Es besteht eine Prädisposition des männlichen Geschlechtes (Ang et al. 2009, Luzar und Calonje 2010). Das mittlere Alter bei DS liegt bei 77,9 Jahren und ähnelt damit den Ergebnissen anderer Studien (Miller et al. 2012, Tardio et al. 2016). Entgegen der Erkenntnis von Fletcher et al., dass das mittlere Alter eines PS zwischen der 7. und 8. Dekade liegt, lässt sich innerhalb dieser Studie ein mittleres Alter von 64,1 Jahren feststellen (Fletcher et al. 2013). Für alle drei Entitäten stellt sich eine Prädisposition des männlichen Geschlechtes heraus, einen der e.g. Hauttumoren zu entwickeln (Beer et al. 2010, Iorizzo und Brown 2011, Luzar und Calonje 2010).

Das DS hat den größten Primärtumordurchmesser mit 23,7 mm, gefolgt von den deutlich kleineren PS und AFX. Brenn berichtet von ähnlichen Größen. Das DS sei durchschnittlich 25 mm, das AFX <20 mm groß und das PS deutlich größer mit >50 mm (Brenn 2014, Fletcher et al. 2002c). Eine Untersuchung mithilfe des Kruskal-Wallis-Tests vergleicht sowohl die Primärtumordurchmesser der drei Entitäten als auch die Tumordicke nach Breslow. Das PS hat den größten Durchmesser, gefolgt vom DS. Das AFX hat im Verhältnis zum PS und DS nur einen kleinen Durchmesser. Diese Ergebnisse korrelieren mit den im weiteren Verlauf folgenden Invasionstiefen der Hautschichten.

Die Tumorlokalisationen des AFX und DS lassen sich sonnenexponierten Regionen im Kopf-Hals-Bereich zuordnen. Bei Männern lässt sich vermuten, dass weniger und lichter Haar als bei Frauen diese Prädisposition bewirkt (Beer et al. 2010). AFX und DS liegen bevorzugt an Capillitium, Stirn und Ohr (Luzar und Calonje 2010). Ang et al. und Beer et al. dagegen sehen das Ohr als häufigste Tumorlokalisation (Ang et al. 2009, Beer et al. 2010). Das PS zeigt auffällig viele Fälle im Bereich des Capillitium und der Wange. Laut Ziemer liegt die Lokalisation des AFX zu 80% im Kopf-Hals-Bereich. Fälle an Extremitäten können womöglich anderen Entitäten zugeordnet werden (Ziemer 2012). Diese Studie beinhaltet nur Tumoren im Kopf-Hals-Bereich.

Die Entstehung eines PS zeigt einen deutlichen Zusammenhang mit dem Auftreten als Rezidivtumor. 57,1% der PS entstehen als Rezidivtumor, was möglicherweise einer anderen ätiologischen Pathogenese geschuldet ist. Mit 17,2% AFX und 23,5% DS entwickeln sich diese Tumoren seltener aus einem Rezidivtumor. Anhand dieser Studie konnte eine große Zahl von Rezidivtumoren bei Erstdiagnose des Primärtumors identifiziert werden, eine bis dato noch nicht untersuchte Thematik in Bezug auf den Primärtumor. Dieses Ergebnis wird wenig bis kaum in der aktuellen Literatur beachtet und stellt klar heraus, dass die Anzahl der Rezidivtumoren einen deutlichen Zusammenhang mit dem Auftreten der jeweiligen Tumorentität aufweist.

Das AFX zeigt keine Tendenzen sich in tiefen Bereichen der Hautschichten zu entwickeln. Auch zeigt das AFX eher ein bulbär verdrängendes als ein infiltrierendes Wachstum (Abb. 6). Bei PS und DS zeigen sich dagegen deutliche Tendenzen für die Invasion tieferer Hautschichten insbesondere die Infiltration von Muskulatur, Faszien, Knochen und Knorpel (Miller et al. 2012). Luzar und Calonje schließen ein AFX aus, wenn Subkutis, Faszien und Muskulatur involviert sind und der Durchmesser über 2 cm liegt, und ordnen es PS zu (Luzar und Calonje 2010). Der Großteil der DS und sämtliche PS, die in dieser Studie aufgeführt sind, liegen im tiefen Invasionsbereich der Haut. Das AFX ist ein Tumor, der auf die Dermis und oberflächliche Subkutis begrenzt ist, dem DS ist ein aggressiverer Kurs zuzuordnen (Smith et al. 2014). Abb. 7 und 8 veranschaulichen das Wachstumsverhalten von DS. Abb. 9 und 10 stellen die Wachstumsschwerpunkte von AFX, DS und PS dar. Sowohl AFX als auch DS zeigen in allen Fällen einen dermalen Wachstumsschwerpunkt, wobei oft ein Kontakt zur Epidermis besteht und die papilläre Dermis infiltriert ist (Abb. 9). Das PS liegt mit seinem Schwerpunkt tief dermal oder subkutan und infiltriert tief die Muskulatur. Die papilläre Dermis ist ausgespart oder sekundär mit betroffen (Abb. 10).

In einer Analyse von 25 AFX und 22 PDS der Universität Heidelberg kommt man zu dem Ergebnis, dass dem DS sowohl eine Infiltration der Subkutis als auch der tiefen Dermis obliegt, allerdings kein exophytisches Wachstum zu beobachten ist. Zschoche et al. zufolge, ist dem AFX eine Infiltration der tiefen Dermis ohne Penetration der Subkutis, allerdings das exophytische Wachstum zuzuordnen (Zschoche et al. 2014). Wiederum besagen die Ergebnisse einer weiteren Studie, dass die Infiltration der Subkutis einen aggressiveren Verlauf nimmt (Wang et al. 2015). In der Literatur werden kontroverse Diskussionen über die Invasionstiefen der drei Tumoren geführt, wobei das DS sich zwischen das AFX und PS eingliedert (Smith et al. 2014). Andere Autoren sehen eher die Differenzierung zwischen einem aggressiv verlaufenden AFX, welches Dermis und Subkutis infiltriert und einem oberflächlichen MFH (Koch et al. 2008).

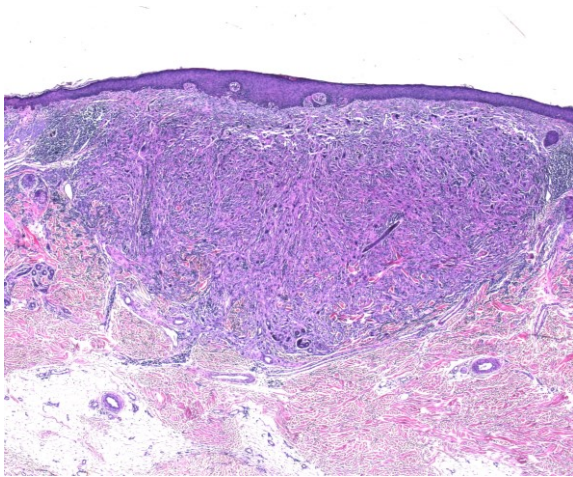


Abb. 6: AFX mit zur Tiefe hin bulbär verdrängendem Wachstum

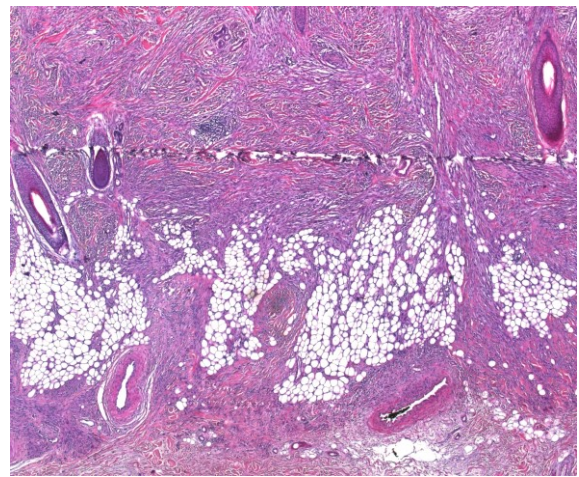


Abb. 7: Wachstumsverhalten des DS 1: DS zeigen infiltrierendes, nicht verdrängendes Wachstum, hier bis in die Faszie (25x)

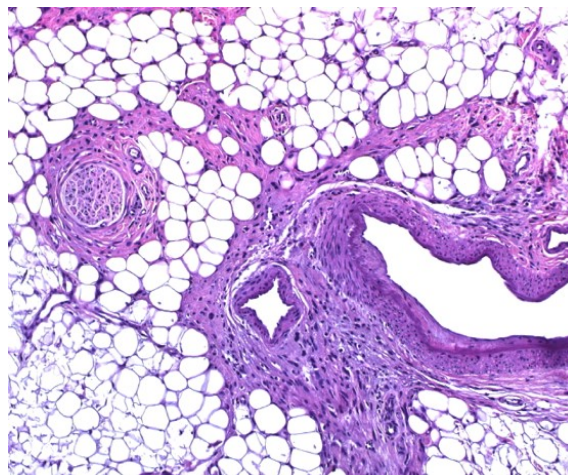


Abb. 8: Wachstumsverhalten des DS 2: Anders als das AFX weist das DS Kriterien aggressiven Wachstums auf

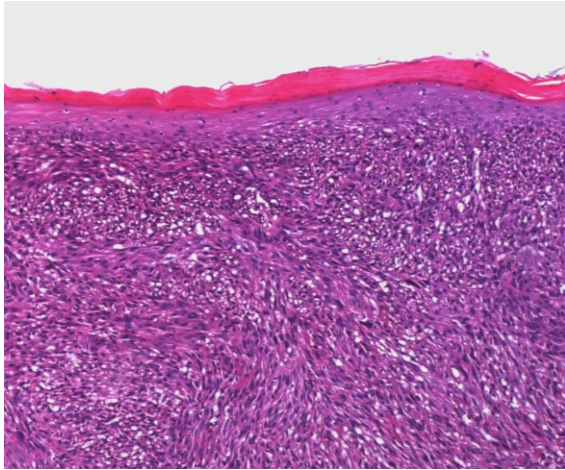


Abb. 9: Wachstumsschwerpunkt des AFX mit Kontakt zur Epidermis (100x)

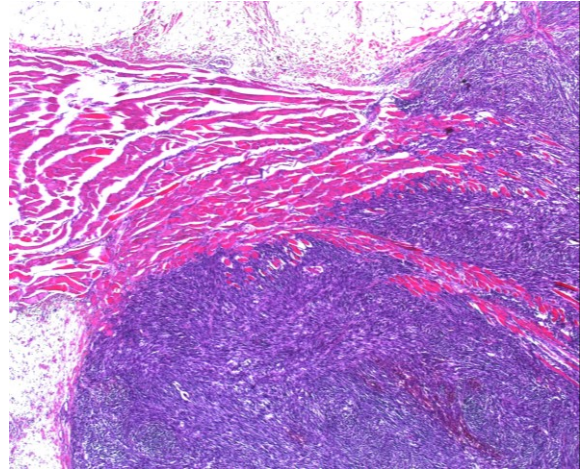


Abb. 10: Wachstumsschwerpunkt des PS

Die Untersuchung von Lymphgefäßinvasion, perineuralem Wachstum und Nekrosenbildung ergibt, dass unter 93 identifizierten AFX kein einziger betroffener Fall vorliegt. Diese Kriterien sind ausschließlich DS und PS zuzuordnen (Abb. 11 und Abb. 12).

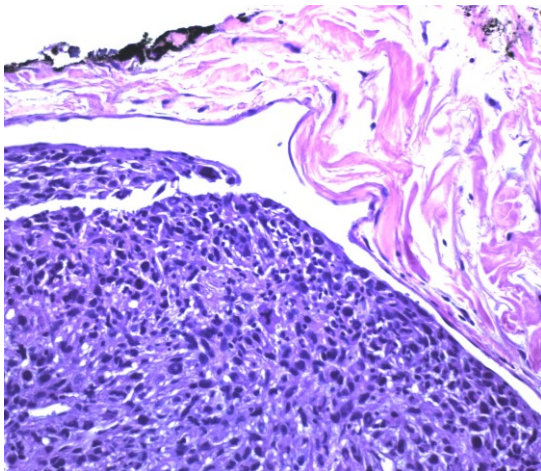


Abb. 11: Lymphgefäßinvasion (200x)

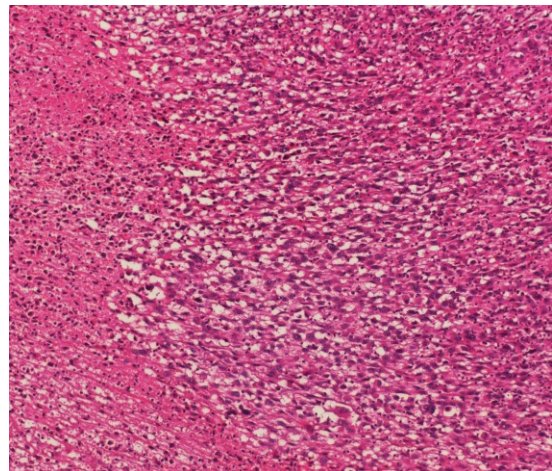


Abb. 12: Nekrosen (200x)

Das Ergebnis zeigt eine besondere Assoziation mit e.g. Hochrisikoreigenschaften. Wie in der einschlägigen Literatur bekannt, korrelieren diese vermehrt mit Metastasierung und dem Auftreten von Rezidiven (Ziemer 2012). Das DS fügt sich in den prognostischen Bereich zwischen AFX und PS.

Die Analyse von 30 PDS durch Miller et al. verdeutlicht die morphologische Ähnlichkeit von AFX und DS, allerdings ebenfalls die eklatanten Unterschiede in Bezug auf subkutane Invasion, Nekrosen, lymphovaskuläre sowie perineurale Invasion (Miller et al. 2012). Dettrick und Strutton berichten dagegen von 2 Fällen von AFX, die unter peri- und intraneuraler Inva-

sion leiden, proklamieren allerdings auch, dass Rezidive eher aufgrund von inadäquater Exzision und Penetration des Fettgewebes entstehen (Dettrick und Strutton 2006).

Es stellt sich allerdings die Frage, inwieweit und wie viele dieser Kriterien zutreffen müssen, um einen Tumor der Kategorie DS zuzuordnen.

Die Vorschädigung der Haut wird in der Literatur viel diskutiert. AFX und DS werden als Tumoren beschrieben, die in UV-geschädigten Bereichen der Haut lokalisiert sind (Luzar und Calonje 2010). Es stellt sich die Frage, ob AFX-Patienten mit höherem Alter aktinisch vorgeschädigt sind, weil sie lange Jahre der Sonne ausgesetzt waren und ob das mittlere Alter des PS geringer ist, weil andere ätiologische Ursachen zugrunde liegen als die Sonnenexposition (Brenn 2014, Dettrick und Strutton 2006). Die Ergebnisse dieser Studie zeigen eine deutliche UV-Exposition für AFX und DS, dem PS liegt in den meisten Fällen keine Vorschädigung zugrunde. Abb. 13 zeigt ein AFX mit solarer Elastose und Adnexe, die bogig zur Tiefe verdrängt sind.

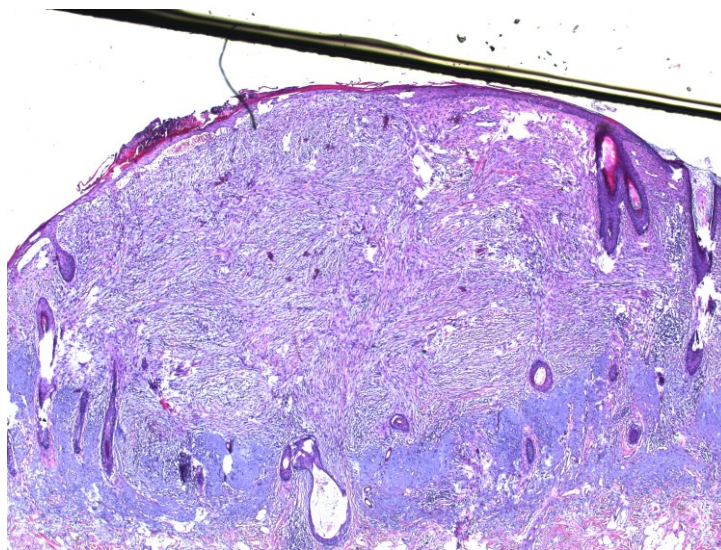


Abb. 13: Solare Elastose bei AFX (25x)

MFH entstehen vielmehr de novo oder aber auch in Folge einer chronischen Entzündung (Lille und Schnur 2000). Aigner et al. vermuten eine immunsuppressive Rolle in der Ätiologie des DS, da hämatologische Neoplasien als Grunderkrankung häufig bekannt sind (Aigner et al. 2014). In diesem Zusammenhang ist es widersprüchlich, das DS als oberflächliches MFH zu beschreiben, da bei DS eine besondere Exposition für UV-Licht besteht, bei MFH jedoch nicht (Mentzel 2015, Satter 2012). Beyeler et al. beschreiben die Entität des DS, in dem das DS zu einem AFX sowie einem MFH der Haut zusammenfasst wird. Andere Autoren schließen sich der Auffassung an, es handele sich um zwei Pole ein und derselben Erkan-

kung (Beyeler et al. 2004, Hafner et al. 1999, Tchernev et al. 2013). Anhand der Ergebnisse dieser Studie ist die Bezeichnung allerdings problematisch, aufgrund der grundlegenden Unterschiede zwischen den Entitäten. Die Begrifflichkeiten müssen in diesem Zusammenhang überdacht werden.

Bei AFX ist die Anzahl der notwendigen Operationen zur Primärtumorentfernung kleiner als bei DS und PS. Der Begriff „Operation“ bezieht in diesem Fall sämtliche Eingriffe z.B. Probebiopsien, Resektionen, Nachresektionen und Defektdeckungen mit ein. Die gängige Operationsmethode in der Fachklinik Hornheide empfiehlt die mikrografisch kontrollierte Chirurgie für den Kopf-Hals-Bereich (Ang et al. 2009).

In dieser Studie werden die Tumoren im Durchschnitt mit einem niedrigeren Sicherheitsabstand reseziert, als von der Literatur gefordert (Ang et al. 2009). Mentzel dagegen proklamiert einen Sicherheitsabstand von 5 mm, ähnlich wie in dieser Studie (Mentzel 2015). Da das AFX jedoch mit einer ausgezeichneten Prognose einhergeht, ist es fraglich, ob eine Erhöhung des Sicherheitsabstandes, wie es sich einige Autoren in der Literatur wünschen, lohnenswert ist unter Berücksichtigung ästhetischer Aspekte. Auf der anderen Seite ist der hohe Sicherheitsabstand bei PS aufgrund der schlechten Prognose mehr als gerechtfertigt (Beyeler et al. 2004, Hafner et al. 1999).

Der Follow-Up Zeitraum als Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung liegt bei AFX und DS durchschnittlich bei 20 Monaten. Bei der Betreuung von Patienten mit PS sind langfristige Nachkontrollen notwendig, da das Risiko, Metastasen und Lokalrezidive zu entwickeln eklatant höher ist.

Anhand des Auftretens von Lokalrezidiven, zeigt sich bekannte Kategorisierung. Das AFX ist selten betroffen (11,8%), das DS entwickelt zu 20% ein Rezidiv und das PS sogar zu 50% innerhalb von durchschnittlich 32 Monaten. Diese Ergebnisse veranschaulichen wiederum die positive Prognose für das AFX. Bei Mirza und Weedon gab es von 89 AFX keinen einzigen Fall von Lokalrezidiven (Mirza und Weedon 2005). Laut Ziemer liegt das Risiko für ein Rezidiv bei 7%, laut Zogbi et al. jedoch, besteht ein Risiko für Lokalrezidive von wenigen Monaten bis zu zwei Jahren (Ziemer 2012, Zogbi et al. 2015).

5.2.2 Metastasierung

Das Metastasierungsverhalten in Bezug auf Fernmetastasierung und lokoregionäre Metastasen von DS und PS wurde genauer untersucht. Bei keinem AFX lassen sich Metastasen feststellen, die positive Prognose lässt sich bestätigen. In der Literatur wird bei Lum und King von

einer peritonealen Metastase eines drei Jahre zuvor vollständig resezierten AFX berichtet. Sowohl McCalmont als auch Fletcher et al. berufen sich auf Lum und King und beschreiben diesen Fallbericht als einzige „echte“ Metastase eines AFX (Fletcher et al. 2013, Lum und King 2006, McCalmont 2012). Möglicherweise impliziert das eine notwendige Überprüfung von vielen Berichten über AFX mit Metastasen (Koch et al. 2008, Satter 2012). Man darf den Umstand, dass bis vor wenigen Jahren der Terminus des DS noch nicht bekannt war und letztlich entweder vom AFX als oberflächlichem MFH/UPS oder zwischen malignem MFH und intermediärem AFX unterschieden wurde, nicht außer Acht lassen (Satter 2012, Ziemer 2012). Eine differenzierte und genaue Diagnostik des AFX mit klar definierten Kriterien, ist für die Klassifikation als benigne unerlässlich.

4.3.1.1 Fernmetastasierung

Innerhalb der Studie werden 5 Fernmetastasen identifiziert, wobei eine auf das DS und 4 weitere auf das PS entfallen. Eine ähnliche Studie von Miller et al., ermittelte 2 von 32 PDS, die eine Fernmetastase entwickeln (Miller et al. 2012).

Interessanterweise handelt es sich bei drei Fernmetastasierten um einmalige bzw. mehrmalige Rezidivtumoren. Rezidivtumoren scheinen prädisponiert für die Entwicklung von Fernmetastasen.

Fernmetastasen sind nicht mit chronisch aktinisch geschädigter Haut assoziiert. Wiederum ist dies möglicherweise die Bestätigung, dass das AFX, bekanntermaßen ein sonnen-exponierter Hauttumor, keine Metastasen entwickelt, sondern nur malignere DS und PS mit unterschiedlicher Ätiologie. Ein Fernmetastasierter entwickelt den Tumor im Zustand nach Radiatio. Möglicherweise könnte dies ein Hinweis auf einen anderen ätiologischen Hintergrund der PS und DS sein. 1-2% der PS entstehen im Zustand nach Radiotherapie (Beyeler et al. 2004, Dettrick und Strutton 2006, Fletcher et al. 2002c, Koch et al. 2008).

Die Sterblichkeit von Fernmetastasierten liegt innerhalb dieser Studie bei 60%. Die Tumordicke ist mit 14,4 mm für Fernmetastasierte relativ hoch, wobei Größe und Invasionstiefe des Tumors nicht immer einen Rückschluss auf das klinische Verhalten zulassen. Wang et al. warnen davor, Tumoren, die auf die Dermis beschränkt sind, zu verunglimpfen, da auch solchen ein metastasierendes Potential zugesprochen werden muss (Davidson und Demsey 2012, Wang et al. 2015). Auf der anderen Seite zeigen drei Fernmetastasierte eine Entwicklung von lokoregionären Metastasen.

Für die Ausprägung von Fernmetastasen besteht innerhalb dieser Studie ebenso wie in der einschlägigen Literatur eine gleichermaßen schlechte Prognose.

4.3.1.2 Lokoregionäre Metastasen

Es werden insgesamt sieben Fälle mit lokoregionärer Metastasierung (5 DS und 2 PS) in dieser Studie untersucht. Bei mehr als der Hälfte der Tumoren, die lokoregionäre Metastasen entwickeln, handelt es sich zuvor um einen Rezidivtumor. Weiterhin liegt in der inkompletten Exzision einer der Gründe, der zur Ausbildung von lokoregionären Metastasen auf der einen Seite und zur Entwicklung von Lokalrezidiven auf der anderen Seite führen kann. Auch die lokoregionäre Metastasierung weist einen Zusammenhang mit tumorbedingter Sterblichkeit auf. Die Anzahl der notwendigen Operationen steigt signifikant mit dem Auftreten von Metastasen.

4.3.1.3 Gesamtmetastasen

Innerhalb der Analyse der Gesamtmetastasierung werden 4 PS und 5 DS identifiziert. Demzufolge metastasieren mehr als ein Viertel aller PS, dagegen nur etwa 6% der DS. In der Untersuchung von Miller et al. dagegen stellt man bei 32 PDS ein Metastasierungsrisiko von 10% innerhalb von 24 Monaten fest. Tardio et al. zeigen ein Metastasierungsrisiko von 20% für PDS (Tardio et al. 2016). Die hohe Zahl an metastasierenden PS überschreitet Fletchers Angabe von 5% (Fletcher et al. 2002c). Eine weitere Studie untersucht 71 AFX mit 10 Lokalrezidiven und 3 Metastasen. Die Auffassung, Patienten mit Metastasen seien deutlich älter als Patienten ohne Metastasen wird von Davidson und Demsey vertreten (Davidson und Demsey 2012).

Bei einer Vielzahl der Tumoren mit Metastasenbildung handelt es sich um Rezidivtumoren (n=5). In besonderem Maße sind zwei Tumoren zu erwähnen, die zwei- bzw. viermalige Rezidivtumoren darstellen, die Metastasen entwickeln. Ein Tumor, der mehrfach rezidiert, hat ein größeres Potential, Metastasen zu entwickeln (Wang et al. 2015).

Der Resektionsstatus nach Primärtumorentfernung lässt eine Prognose über die Ausbildung von Metastasen zu. Mehrere R1-Resezierte, sowie ein R2-Resezierter entwickeln Metastasen. Erstaunlicherweise können R0-Resezierte mit Metastasen identifiziert werden, ein Ergebnis, welches nicht der These entspricht, dass nach kompletter Exzision niemals Metastasen auftreten (Luzar und Calonje 2010).

Die Radiotherapie wird bei 5 von 9 Metastasierten und die Chemotherapie bei 3 von 9 Metastasierten durchgeführt. Jeder Patient, der in dieser Studie eine Chemotherapie erhält, hat zu-

vor Metastasen entwickelt. Fälle, in denen der Sicherheitsabstand aus lokaltopographischen Gründen bzw. Inoperabilität nicht eingehalten wird, sollten mit einer Dosisgabe von 60-65 Gy therapiert werden. Gängige Therapiemaßnahmen bei Metastasierung sind allerdings nicht bekannt (Koch et al. 2008, Ziemer 2012). Miller et al. empfehlen unter anderem eine chemotherapeutische Behandlung zur Therapie von DS (Miller et al. 2012). Andere Autoren präferieren eine Kombination aus Radiotherapie und chirurgischen Maßnahmen (Beyeler et al. 2004).

Alle Patienten (n=3), die tumorbedingt innerhalb des Beobachtungszeitraums versterben, zeigen zuvor Metastasierungsverhalten. Zwei-Drittel der Metastasierten überleben bzw. versterben nicht tumorbedingt. Laut Miller et al. besteht allerdings keine krankheitsbedingte Sterblichkeit für ein DS. Andere Autoren beschreiben eine Sterblichkeit von 20% für DS (Miller et al. 2012, Tardio et al. 2016). Für PS ist eine 5-Jahres-Überlebensquote von 50-60% gegeben (Fletcher et al. 2002c).

5.2.3 Lokalrezidive

Die Untersuchung der unterschiedlichen Tumorparameter in Bezug auf die Entwicklung von Lokalrezidiven beinhaltet wiederum alle drei Entitäten AFX, DS und PS.

Nach abschließender histologischer Einordnung lässt sich auch für das Rezidivverhalten die bekannte Kategorisierung der Tumoren anwenden. Das AFX entwickelt selten Lokalrezidive, das DS dagegen weitaus öfter und sogar die Hälfte der PS entwickeln Lokalrezidive (Luzar und Calonje 2010). Das Risiko eines Lokalrezidivs ist für die jeweiligen Tumoren in der Literatur mit ähnlichen Werten beschrieben (Miller et al. 2012, Tardio et al. 2016, Ziemer 2012).

Mehr als die Hälfte aller Tumoren mit Lokalrezidiv gelten initial auch als Rezidivtumor und je öfter diese Rezidivtumoren vorliegen, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit ein erneutes Lokalrezidiv zu entwickeln.

Interessanterweise stellt sich innerhalb der Studie ein deutlicher Zusammenhang zwischen der Anzahl der Operationen zur Primärtumorentfernung und der Ausprägung von Lokalrezidiven heraus. Je mehr Operationen notwendig sind, desto öfter entstehen Lokalrezidive. Ähnlich wie der o.g. Zusammenhang zwischen der Ausprägung von Metastasen, zeigt auch die Entstehung von Lokalrezidiven eine höhere Entwicklungstendenz nach mehrmaligen Operationen.

Die inkomplette Resektion, sowohl mit R1- als auch mit R2-Status, zeigt eine Tendenz, Lokalrezidive zu entwickeln. Allerdings besteht auch die Möglichkeit, dass ein Tumor nicht rezidiert, obwohl er unvollständig reseziert wurde. Tardio et al. zeigen in ihrer Analyse von 18 PDS ein Rezidivrisiko von 20% für inkomplett operierte Primärtumoren (Tardio et al. 2016). Die adjuvante Radiotherapie wird bei 23% der Lokalrezidive eingesetzt.

Es zeigt sich, dass der Sicherheitsabstand doppelt so groß (6 mm) ist, wenn keine Lokalrezidive auftreten. Dies bekräftigt den Anspruch an einen adäquaten Sicherheitsabstand, um das Risiko, Lokalrezidive zu entwickeln, möglichst zu gering zu halten.

6 Schlussfolgerung

Anhand dieser Studie konnten insgesamt 192 C49.0-Hauttumoren identifiziert werden, die zuvor entweder einem AFX oder MFH bzw. PS zugeordnet wurden. 156 Tumoren wurden erneut histologisch reevaluiert mit dem Ergebnis, dass nach Analyse und neuer Klassifikation 93 AFX, 85 DS und 14 PS identifiziert werden konnten.

Das AFX ist ein oberflächlich liegender, kleiner solider Hauttumor, der anhand unserer Ergebnisse nie zu Metastasen führt und nur in seltenen Fällen ein Lokalrezidiv entwickelt. Das DS stellt, ebenso wie das AFX, einen sonnenexponierten Tumor im Kopf-Hals-Bereich dar, der allerdings mit einem größerem Durchmesser sowie tiefer Infiltration der Hautschichten, perineuraler und lymphovaskulärer Invasion sowie Nekrosen einhergehen kann. Metastasen und Lokalrezidive treten selten auf, sollten allerdings unbedingt in einem entsprechenden Follow-Up-Zeitraum untersucht werden. Das DS stellt sich aus ätiologischer und morphologischer Sicht als eigenständiger Hauttumor dar, der sich anhand des Malignitätsgrads zwischen AFX und PS einfügt.

Das PS zeigt einen ausgesprochen aggressiven Kurs, häufiges Auftreten als Rezidivtumor und tief liegender Infiltration der Hautschichten, allerdings ohne einen konkreten Zusammenhang mit Sonnenexposition. Lokalrezidive und Metastasen treten häufig auf.

Die vollständige Resektion unter Beachtung eines adäquaten Sicherheitsabstands ist für alle drei Entitäten obligat. Für die Ausprägung von Fernmetastasen zeigt sich eine schlechte Prognose mit hoher Sterblichkeit. Die Prognose für die Ausprägung von lokoregionären Metastasen ist weniger negativ, als die der Fernmetastasierung, allerdings zeigt sich auch hier ein erhöhter Anteil tumorbedingter Mortalität.

Diese Studie zeigt, dass die genauere Differenzierung und Klassifizierung von AFX, DS und PS unerlässlich für Diagnostik, Therapie und Prognose ist. Die untersuchte Fallzahl dieser Studie ist überdurchschnittlich hoch. Die gewonnenen Erkenntnisse sollen v.a. in Bezug auf DS einen Anhalt für weitere prospektive Studien geben.

Literatur- und Quellenverzeichnis

- Aigner B, Ugurel S, Kaddu S, Becker JC. 2014. Kutane Sarkome. *Der Hautarzt*, 65 (7):614-622.
- Anderson HL, Joseph AK. 2007. A pilot feasibility study of a rare skin tumor database. *Dermatol Surg*, 33 (6):693-696.
- Ang GC, Roenigk RK, Otley CC, Kim Phillips P, Weaver AL. 2009. More than 2 decades of treating atypical fibroxanthoma at mayo clinic: what have we learned from 91patients? *Dermatol Surg*, 35 (5):765-772.
- Beer TW, Drury P, Heenan PJ. 2010. Atypical fibroxanthoma: a histological and immunohistochemical review of 171 cases. *Am J Dermatopathol*, 32 (6):533-540.
- Beyeler M, Dummer R, Burg G, Hafner J, Kempf W. 2004. Mesenchymale Hauttumore: klinische Aspekte. *Schweiz Med Forum*, 4:443–448.
- Brenn T. 2014. Pleomorphic dermal neoplasms: a review. *Adv Anat Pathol*, 21 (2):108-130.
- Bruecks AK, Medlicott SA, Trotter MJ. 2003. Atypical fibroxanthoma with prominent sclerosis. *J Cutan Pathol*, 30 (5):336-339.
- Calonje E, Wadden C, Wilson-Jones E, Fletcher CD. 1993. Spindle-cell non-pleomorphic atypical fibroxanthoma: analysis of a series and delineation of a distinctive variant. *Histopathology*, 22 (3):247-254.
- Coindre JM, Hostein I, Maire G, Derre J, Guillou L, Leroux A, Ghnassia JP, Collin F, Pedetour F, Aurias A. 2004. Inflammatory malignant fibrous histiocytoomas and dedifferentiated liposarcomas: histological review, genomic profile, and MDM2 and CDK4 status favour a single entity. *J Pathol*, 203 (3):822-830.
- Cooper JZ, Newman SR, Scott GA, Brown MD. 2005. Metastasizing atypical fibroxanthoma (cutaneous malignant histiocytooma): report of five cases. *Dermatol Surg*, 31 (2):221-225; discussion 225.
- Davidson JS, Demsey D. 2012. Atypical fibroxanthoma: clinicopathologic determinants for recurrence and implications for surgical management. *J Surg Oncol*, 105 (6):559-562.
- Dei Tos AP, Maestro R, Doglioni C, Gasparotto D, Boiocchi M, Laurino L, Fletcher CD. 1994. Ultraviolet-induced p53 mutations in atypical fibroxanthoma. *Am J Pathol*, 145 (1):11-17.
- Dettrick A, Strutton G. 2006. Atypical fibroxanthoma with perineural or intraneural invasion: report of two cases. *J Cutan Pathol*, 33 (4):318-322.

- Diaz-Cascajo C, Borghi S, Bonczkowitz M. 1998. Pigmented atypical fibroxanthoma. *Histopathology*, 33 (6):537-541.
- Dilek FH, Akpolat N, Metin A, Ugras S. 2000. Atypical fibroxanthoma of the skin and the lower lip in xeroderma pigmentosum. *Br J Dermatol*, 143 (3):618-620.
- Enzinger FM, Weiss SW. 1995. *Soft tissue Tumors*. St. Louis: Mosby.
- Fanburg-Smith JC, Miettinen M. 1999. Angiomatoid "malignant" fibrous histiocytoma: a clinicopathologic study of 158 cases and further exploration of the myoid phenotype. *Hum Pathol*, 30 (11):1336-1343.
- Fernandez-Flores A. 2012. Atypical fibroxanthoma with dermal amyloid deposit. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*, 21 (1):23-25.
- Fletcher CD. 1992. Pleomorphic malignant fibrous histiocytoma: fact or fiction? A critical reappraisal based on 159 tumors diagnosed as pleomorphic sarcoma. *Am J Surg Pathol*, 16 (3):213-228.
- Fletcher CD, Gustafson P, Rydholm A, Willen H, Akerman M. 2001. Clinicopathologic re-evaluation of 100 malignant fibrous histiocytomas: prognostic relevance of subclassification. *J Clin Oncol*, 19 (12):3045-3050.
- Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F. 2002a. *Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone*. Lyon: IARC.
- Fletcher CDM, van den Berg E, Molenaar WM. 2002c. Pleomorphic malignant fibrous histiocytoma/ undifferentiated high grade pleomorphic sarcoma. *World Health Organization Classification of Tumours*. Lyon: IARC Press.
- Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F. 2013. *WHO classification of tumours of soft tissue and bone*. Lyon: IARC Press.
- Fretzin DF, Helwig EB. 1973. Atypical fibroxanthoma of the skin. A clinicopathologic study of 140 cases. *Cancer*, 31 (6):1541-1552.
- Giuffrida TJ, Kligora CJ, Goldstein GD. 2004. Localized cutaneous metastases from an atypical fibroxanthoma. *Dermatol Surg*, 30 (12 Pt 2):1561-1564.
- Griewank KG, Schilling B, Murali R, Bielefeld N, Schwamborn M, Sucker A, Zimmer L, Hillen U, Schaller J, Brenn T, Schadendorf D, Mentzel T. 2014. TERT promoter mutations are frequent in atypical fibroxanthomas and pleomorphic dermal sarcomas. *Mod Pathol*, 27 (4):502-508.
- Gustafson P. 1994. Soft tissue sarcoma. Epidemiology and prognosis in 508 patients. *Acta Orthop Scand Suppl*, 259:1-31.

- Hafner J, Kunzi W, Weinreich T. 1999. Malignant fibrous histiocytoma and atypical fibroxanthoma in renal transplant recipients. *Dermatology*, 198 (1):29-32.
- Hartel PH, Jackson J, Ducatman BS, Zhang P. 2006. CD99 immunoreactivity in atypical fibroxanthoma and pleomorphic malignant fibrous histiocytoma: a useful diagnostic marker. *J Cutan Pathol*, 33 Suppl 2:24-28.
- Helbig D, Ihle MA, Putz K, Tantcheva-Poor I, Mauch C, Buttner R, Quaas A. 2016. Oncogene and therapeutic target analyses in Atypical fibroxanthomas and pleomorphic dermal sarcomas. *Oncotarget*.
- Helwig EB. 1963. Atypical fibroxanthoma. *Tex State J Med*, 59:664-7.
- Henderson MT, Hollmig ST. 2012. Malignant fibrous histiocytoma: changing perceptions and management challenges. *J Am Acad Dermatol*, 67 (6):1335-1341.
- Hügel H. 2006. Fibrohistiozytäre Tumoren der Haut. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 4:544-555.
- ICD-10-GM. 2015. Systematisches Verzeichnis: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme. Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information DIMDI.
- Iorizzo LJ, 3rd, Brown MD. 2011. Atypical fibroxanthoma: a review of the literature. *Dermatol Surg*, 37 (2):146-157.
- Jacoby WD. 1978. Cryosurgical treatment of recurrent atypical fibroxanthoma of the skin. Preliminary report. *Cutis*, 22 (5):599-601.
- Jo VY, Fletcher CDM. 2014. WHO classification of soft tissue tumours: an update based on the 2013 (4th) edition. *Pathology*, 46 (2):95-104.
- Kim J, McNiff JM. 2009. Keloidal atypical fibroxanthoma: a case series. *J Cutan Pathol*, 36 (5):535-539.
- Koch M, Dimmer A, Alexiou C. 2008. Rezidivierendes und metastasierendes atypisches Fibroxanthom. *HNO*, 56 (10):1046-1051.
- Lawrence WJ, Neifeld JP, Terz JJ. 1983. Manual of soft tissue tumor surgery. New York: Springer Science & Business Media.
- Lazaro-Santander R, Andres-Gozalbo C, Rodriguez-Pereira C, Vera-Roman JM. 1999. Clear cell atypical fibroxanthoma. *Histopathology*, 35 (5):484-485.
- Lazova R, Moynes R, May D, Scott G. 1997. LN-2 (CD74). A marker to distinguish atypical fibroxanthoma from malignant fibrous histiocytoma. *Cancer*, 79 (11):2115-2124.
- Lille S, Schnur P. 2000. Malignant fibrous histiocytoma arising in a thoracotomy scar. *Ann Plast Surg*, 45 (1):74-77.

- Lum DJ, King AR. 2006. Peritoneal metastases from an atypical fibroxanthoma. *Am J Surg Pathol*, 30 (8):1041-1046.
- Luzar B, Calonje E. 2010. Morphological and immunohistochemical characteristics of atypical fibroxanthoma with a special emphasis on potential diagnostic pitfalls: a review. *J Cutan Pathol*, 37 (3):301-309.
- Ly H, Selva D, James CL, Huilgol SC. 2004. Superficial malignant fibrous histiocytoma presenting as recurrent atypical fibroxanthoma. *Australas J Dermatol*, 45 (2):106-109.
- Malhotra B, Schuetze SM. 2012. Dermatofibrosarcoma protuberans treatment with platelet-derived growth factor receptor inhibitor: a review of clinical trial results. *Curr Opin Oncol*, 24 (4):419-424.
- McCalmont TH. 2011. AFX: what we now know. *J Cutan Pathol*, 38: 853–856.
- McCalmont TH. 2012. Correction and clarification regarding AFX and pleomorphic dermal sarcoma. *J Cutan Pathol*, 39 (1):8.
- McCalmont TH, Scheinberg RS. 2011. AFX ex BFX. *J Cutan Pathol*, 38 (5):387-390.
- Meister P. 2005. Das maligne fibröses Histiozytom - Undifferenziertes pleomorphes Sarkom oder pleomorphes Fibrosarkom? *Pathologe*, 26:127-133.
- Mentzel T. 2015. Fibrohistiocytic tumors of the skin: a heterogeneous group of superficially located mesenchymal neoplasms. *Pathologe*, 36 (1):79-88.
- Merchtersheimer G, Renner M, Schirmacher P. 2011. Pleomorphe High-grade-Sarkome der Weichgewebe. Ist die Subklassifikation zeitgemäß? *Pathologe*, 32:47-56.
- Mihic-Probst D, Zhao J, Saremaslani P, Baer A, Oehlschlegel C, Paredes B, Komminoth P, Heitz PU. 2004. CGH analysis shows genetic similarities and differences in atypical fibroxanthoma and undifferentiated high grade pleomorphic sarcoma. *Anticancer Res*, 24 (1):19-26.
- Miller K, Goodlad JR, Brenn T. 2012. Pleomorphic dermal sarcoma: adverse histologic features predict aggressive behavior and allow distinction from atypical fibroxanthoma. *Am J Surg Pathol*, 36 (9):1317-1326.
- Mirza B, Weedon D. 2005. Atypical fibroxanthoma: a clinicopathological study of 89 cases. *Australas J Dermatol*, 46 (4):235-238.
- O'Brien JE, Stout AP. 1964. Malignant Fibrous Xanthomas. *Cancer*, 17:1445-1455.
- Oda Y, Takahira T, Kawaguchi K, Yamamoto H, Tamiya S, Matsuda S, Tanaka K, Kinukawa N, Iwamoto Y, Tsuneyoshi M. 2003. Altered expression of cell cycle regulators in myxofibrosarcoma, with special emphasis on their prognostic implications. *Hum Pathol*, 34 (10):1035-1042.

- Ozzello L, Stout AP, Murray MR. 1963. Cultural characteristics oft malignant histiocytomas and fibrous xanthomas. *Cancer*, 16:331-334.
- Petersen I. 2013. Die neue WHO-Klassifikation und aktuelle Ergebnisse in der Weichteiltumorpathologie. *Der Pathologe*, 34:436-448.
- Petersen I, Günther B, Nitsche K, Subhi F, T. K, Altendorf-Hofmann A, Katenkamp D. 2011. Neues aus dem Jenaer Weichteiltumor-Register. *Pathologe*, 32:40–46.
- Petres J, Rompel R. 2007. *Operative Dermatologie: Lehrbuch und Atlas*. New York Heidelberg: Springer.
- Rios-Martin JJ, Delgado MD, Moreno-Ramirez D, Garcia-Escudero A, Gonzalez-Campora R. 2007. Granular cell atypical fibroxanthoma: report of two cases. *Am J Dermatopathol*, 29 (1):84-87.
- Sakamoto A, Oda Y, Itakura E, Oshiro Y, Nikaido O, Iwamoto Y, Tsuneyoshi M. 2001a. Immunoexpression of ultraviolet photoproducts and p53 mutation analysis in atypical fibroxanthoma and superficial malignant fibrous histiocytoma. *Mod Pathol*, 14 (6):581-588.
- Sakamoto A, Oda Y, Itakura E, Oshiro Y, Tamiya S, Honda Y, Ishihara A, Iwamoto Y, Tsuneyoshi M. 2001c. H-, K-, and N-ras gene mutation in atypical fibroxanthoma and malignant fibrous histiocytoma. *Hum Pathol*, 32 (11):1225-1231.
- Sakamoto A, Oda Y, Yamamoto H, Oshiro Y, Miyajima K, Itakura E, Tamiya S, Honda Y, Ishihara A, Iwamoto Y, Tsuneyoshi M. 2002. Calponin and h-caldesmon expression in atypical fibroxanthoma and superficial leiomyosarcoma. *Virchows Arch*, 440 (4):404-409.
- Satter EK. 2012. Metastatic atypical fibroxanthoma. *Dermatol Online J*, 18 (9):3.
- Smith AR, Yergiyev O, Silverman JF. 2014. The fine-needle aspiration cytology of metastatic pleomorphic dermal sarcoma. *Diagn Cytopathol*, 43(1):86-7.
- Spiessl B, Beahrs OH, Hermanek P, Hutter RVP, Scheibe O, Sobin LH, Wagner G. 1993. UICC, TMN Atlas. *Illustrated Guide to the TNM/pTNM Classification of Malignant Tumors*. Berlin, Heidelberg, New Work: Springer.
- Statistikamt/Nord. 2015. Statistisches Amt für Hamburg und Schleswig-Holstein Nr. 116/2015.
- Suarez-Vilela D, Izquierdo FM, Escobar-Stein J, Mendez-Alvarez JR. 2011. Atypical fibroxanthoma with T-cytotoxic inflammatory infiltrate and aberrant expression of cytokeratin. *J Cutan Pathol*, 38 (11):930-932.

- Tardio JC, Pinedo F, Aramburu JA, Suarez-Massa D, Pampin A, Requena L, Santonja C. 2016. Pleomorphic dermal sarcoma: a more aggressive neoplasm than previously estimated. *J Cutan Pathol*, 43 (2):101-112.
- Tchernev G, Tronnier M, Ananiev J, Taneva T, Patterson JW, Gulubova M, Trafeli JP, Gegova A, Harrell M, Guarneri C, Wollina U, Cardoso JC, Kanazawa N, Zisova L, Forsea AM, Zouboulis CC. 2013. Atypical fibroxanthoma-a diagnosis of exclusion! *Wien Med Wochenschr*, 163 (15-16):380-386.
- Thum C, Hollowood K, Birch J, Goodlad JR, Brenn T. 2011. Aberrant Melan-A expression in atypical fibroxanthoma and undifferentiated pleomorphic sarcoma of the skin. *J Cutan Pathol*, 38 (12):954-960.
- Tomaszewski MM, Lupton GP. 1997. Atypical fibroxanthoma. An unusual variant with osteoclast-like giant cells. *Am J Surg Pathol*, 21 (2):213-218.
- Wang WL, Torres-Cabala C, Curry JL, Ivan D, McLemore M, Tetzlaff M, Zembowicz A, Prieto VG, Lazar AJ. 2015. Metastatic atypical fibroxanthoma: a series of 11 cases including with minimal and no subcutaneous involvement. *Am J Dermatopathol*, 37 (6):455-461.
- Wilson PR, Strutton GM, Stewart MR. 1989. Atypical fibroxanthoma: two unusual variants. *J Cutan Pathol*, 16 (2):93-98.
- Windhager R, Hovy L, Prietzel T. 2002. AWMF Leitlinie Weichteilsarkome der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC) und des Berufsverbandes der Ärzte für Orthopädie. Zweite Auflage. Köln: Dt. Ärzte-Verlag.
- Withers AH, Brougham ND, Barber RM, Tan ST. 2011. Atypical fibroxanthoma and malignant fibrous histiocytoma. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 64 (11):e273-278.
- Wittekind C, Wagner G. 1997. TNM-Klassifikation maligner Tumoren. Berlin, Heidelberg, New York: Springer.
- Zelger B, Zelger BG, Burgdorf WH. 2004. Dermatofibroma-a critical evaluation. *Int J Surg Pathol*, 12 (4):333-344.
- Zeller WJ, zur Hausen H. 1995. Onkologie: Grundlagen, Diagnostik. Therapie, Entwicklungen. Landsberg Lech: Ecomed.
- Ziemer M. 2012. Atypical fibroxanthoma. *J Dtsch Dermatol Ges*, 10 (8):537-550.
- Zogbi L, Juliano C, Neutzling A. 2015. Atypical fibroxanthoma. *J Surg Case Rep*, 2015(3).
- Zschoche C, Hamsch C, Kutzner H, Mentzel T, Werchau S, Enk A, Hartschuh W, Hadaschik E, Toberer F. 2014. Analysis of the lymphatic vessel architecture of atypical

fibroxanthoma and pleomorphic dermal sarcoma. J Am Acad Dermatol, 71 (4):842-845.

Anhang

Ergebnisse ohne Signifikanz ($p > 0,05$)

Tab. 18: Tumorcharakteristika von AFX, DS und PS (ohne Signifikanz)

	AFX (%)	DS (%)	PS (%)	Signifikanz (p-Wert)
<i>Geschlecht</i>				0,797
männlich	81 (87,1%)	71 (83,5%)	12 (85,7%)	
weiblich	12 (12,9%)	14 (16,5%)	2 (14,3%)	
<i>Ausdehnung Primärtumor</i>				0,136
eine anatomische Region	89 (95,7%)	75 (88,2%)	11 (78,6%)	
2 anatomische Regionen	4 (4,3%)	9 (10,6%)	3 (21,4%)	
3 oder mehr Regionen	0 (0,0%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)	
<i>Primärtumordurchmesser in cm</i>				0,189
<2 cm	25 (92,6%)	27 (79,4%)	2 (50,0%)	
2-5 cm	2 (7,4%)	6 (17,6%)	2 (50,0%)	
≥5 cm	0 (0,0%)	1 (2,9%)	0 (0,0%)	
<i>Zelltyp</i>				0,299
spindelzellig	36 (47,4%)	37 (46,3%)	2 (25,0%)	
pleomorphzellig	22 (28,9%)	15 (18,8%)	3 (37,5%)	
spindel- und pleomorphzellig	18 (23,7%)	28 (35,0%)	3 (37,5%)	

Tab. 19: Therapie- & Outcome-Daten von AFX, DS und PS (ohne Signifikanz)

	AFX (%)	DS (%)	PS (%)	Signifikanz (p-Wert)
<i>Operative Primärtumoresektion</i>				0,922
Nein	1 (1,1%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)	
ja	92 (98,9%)	84 (98,8%)	14 (100,0%)	
<i>R-Status</i>				0,091
R0	87 (94,6%)	75 (89,3%)	11 (78,6%)	
R1	5 (5,4%)	8 (9,5%)	2 (14,3%)	
R2	0 (0,0%)	1 (1,2%)	1 (7,1%)	
<i>Primäre Radiatio</i>				0,442
ja	1 (1,1%)	3 (3,5%)	0 (0,0%)	

Tab. 20: Tumorcharakteristika bei Fernmetastasierung (ohne Signifikanz)

	Fernmetastasierung		Signifikanz (p-Wert)
	Nein (%)	Ja (%)	
<i>Geschlecht</i>			1,000
männlich	79 (95,2%)	4 (4,8%)	
weiblich	15 (93,8%)	1 (6,3%)	
<i>Lokalisation Primärtumor</i>			0,076
<i>Rezidivtumor</i>			0,136
ja	25 (89,3%)	3 (10,7%)	
<i>Ausdehnung Primärtumor</i>			0,839
eine anatomische Region	82 (95,3%)	4 (4,7%)	
2 anatomische Regionen	11 (91,7%)	1 (8,3%)	
3 oder mehr Regionen	1 (100,0%)	0 (0,0%)	
<i>Primärtumordurchmesser</i>			0,581
<2 cm	28 (96,6%)	1 (3,4%)	
2-5 cm	7 (85,5%)	1 (12,5%)	
≥5 cm	1 (100,0%)	0 (0,0%)	
<i>Invasionstiefe (max. vertikal)</i>			0,433
Subkutis	11 (100,0%)	0 (0,0%)	
Faszie/Muskulatur	30 (96,8%)	1 (3,2%)	
Knochen/Knorpel	44 (91,7%)	4 (8,3%)	
<i>vertikale Invasionstiefe</i>			1,000
oberflächlich (Dermis, Subkutis)	12 (100,0%)	0 (0,0%)	
tief (Muskel, Faszie, Knochen, Knorpel)	73 (93,6%)	5 (6,4%)	
<i>Zelltyp</i>			0,421
spindelzellig	38 (97,4%)	1 (2,6%)	
pleomorphzellig	16 (88,9%)	2 (11,1%)	
spindel- und pleomorphzellig	29 (93,5%)	2 (6,5%)	
<i>Lymphgefäßinvasion</i>			1,000
ja	14 (93,3%)	1 (6,7%)	
<i>Perineurales Wachstum</i>			0,542
ja	11 (91,7%)	1 (8,3%)	
<i>Nekrosen</i>			0,364
ja	41 (91,1%)	4 (8,9%)	
<i>Operative Tumorresektion</i>			1,000
Nein	1 (100,0%)	0 (0,0%)	
Ja	93 (94,9%)	5 (5,1%)	

	Fernmetastasierung		Signifikanz (p-Wert)
	Nein (%)	Ja (%)	
<i>Primäre Radiatio</i>			1,000
Ja	3 (100,0%)	0 (0,0%)	
<i>Lokalrezidiv</i>			0,090
Ja	21 (87,5%)	3 (12,5%)	
<i>Rezidivtumor (Anzahl)</i>			0,079
<i>größter Primärtumordurchmesser in mm</i>			0,075
<i>Anzahl notwendiger OPs</i>			0,899
<i>Sicherheitsabstand bei R0 in mm</i>			0,266
<i>Zeit ED bis Lokalrezidiv in Monaten</i>			0,631
<i>Anzahl Lokalrezidive</i>			0,307
<i>Zeit ED bis lokoregionärer Metastase in Monaten</i>			0,289

Tab. 21: Tumorcharakteristika bei lokoregionärer Metastasierung (ohne Signifikanz)

	Lokoregionäre Metastasierung		
	Nein (%)	Ja (%)	Signifikanz (p-Wert)
<i>abschließende histologische Einordnung</i>			0,257
DS	80 (94,1%)	5 (5,9%)	
PS	12 (85,7%)	2 (14,3%)	
<i>Geschlecht</i>			0,315
männlich	78 (94,0%)	5 (6,0%)	
weiblich	14 (87,5%)	2 (12,5%)	
<i>Rezidivtumor</i>			0,097
ja	24 (85,7%)	4 (14,3%)	
<i>Ausdehnung Primärtumor</i>			0,374
eine anatomische Region	81 (94,2%)	5 (5,8%)	
2 anatomische Regionen	10 (83,3%)	2 (16,7%)	
3 oder mehr Regionen	1 (100,0%)	0 (0,0%)	
<i>Primärtumordurchmesser</i>			0,836
<2 cm	27 (93,1%)	2 (6,9%)	
2-5 cm	7 (87,5%)	1 (12,5%)	
≥5 cm	1 (100,0%)	0 (0,0%)	
<i>Invasionstiefe (max. vertikal)</i>			0,576
Subkutis	11 (100,0%)	0 (0,0%)	
Faszie/Muskulatur	28 (90,3%)	3 (9,7%)	
Knochen/Knorpel	44 (91,7%)	4 (8,3%)	
<i>vertikale Invasionstiefe</i>			0,587
oberflächlich (Dermis, Subkutis)	12 (100,0%)	0 (0,0%)	
tief (Muskel, Faszie, Knochen, Knorpel)	71 (91,0%)	7 (9,0%)	
<i>Zelltyp</i>			0,873
spindelzellig	36 (92,3%)	3 (7,7%)	
pleomorphzellig	17 (94,4%)	1 (5,6%)	
spindel- und pleomorphzellig	28 (90,3%)	3 (9,7%)	
<i>Lymphgefäßinvasion</i>			0,602
ja	13 (86,7%)	2 (13,3%)	
<i>Perineurales Wachstum</i>			0,586
ja	12 (100,0%)	0 (0,0%)	
<i>Nekrosen</i>			0,439
ja	40 (88,9%)	5 (11,1%)	

Lokoregionäre Metastasierung			
	Nein (%)	Ja (%)	Signifikanz (p-Wert)
<i>Vorschädigung</i>			0,915
keine	44 (91,7%)	4 (8,3%)	
chronisch aktinisch/UV	43 (93,5%)	3 (6,5%)	
Radioderm/ Z.n. Radiatio	3 (100,0%)	0 (0,0%)	
andere	2 (100,0%)	0 (0,0%)	
<i>Operative Tumorresektion</i>			1,000
Nein	1 (100,0%)	0 (0,0%)	
Ja	91 (92,9%)	7 (7,1%)	
<i>Primäre Radiatio</i>			1,000
ja	3 (100,0%)	0 (0,0%)	
<i>Alter bei ED in Jahren</i>			0,339
<i>größter Primärtumordurchmesser in mm</i>			0,472
<i>Tumordicke (n. Breslow) in mm</i>			0,611
<i>Sicherheitsabstand bei R0 in mm</i>			0,339
<i>Zeit ED bis Lokalrezidiv in Monaten</i>			0,644
<i>Anzahl Lokalrezidive</i>			0,096

Tab. 22: Tumorcharakteristika bei Gesamtmetastasierung (ohne Signifikanz)

	Gesamtmetastasierung		Signifikanz (p-Wert)
	Nein (%)	Ja (%)	
<i>Geschlecht</i>			0,158
männlich	77 (92,8%)	6 (7,2%)	
weiblich	13 (81,3%)	3 (18,8%)	
<i>Lokalisation Primärtumor</i>			0,193
<i>Rezidivtumor</i>			0,112
ja	23 (82,1%)	5 (17,9%)	
<i>Ausdehnung Primärtumor</i>			0,598
eine anatomische Region	79 (91,9%)	7 (8,1%)	
2 anatomische Regionen	10 (87,3 %)	2 (16,7%)	
3 oder mehr Regionen	1 (100,0%)	0 (0,0%)	
<i>Primärtumordurchmesser</i>			0,927
<2 cm	26 (89,7%)	3 (10,3%)	
2-5 cm	7 (87,5%)	1 (12,5%)	
≥5 cm	1 (100,0%)	0 (0,0%)	
<i>Invasionstiefe (max. vertikal)</i>			0,459
Subkutis	11 (100,0%)	0 (0,0%)	
Faszie/Muskulatur	28 (90,3%)	3 (9,7%)	
Knochen/Knorpel	42 (87,5%)	6 (12,5%)	
<i>vertikale Invasionstiefe</i>			0,602
oberflächlich (Dermis, Subkutis)	12 (100,0%)	0 (0,0%)	
tief (Muskel, Faszie, Knochen, Knorpel)	69 (88,5%)	9 (11,5%)	
<i>Zelltyp</i>			0,987
spindelzellig	25 (89,7%)	4 (10,3%)	
pleomorphzellig	16 (88,9%)	2 (11,1%)	
spindel- und pleomorphzellig	28 (90,3%)	3 (9,7%)	
<i>Lymphgefäßinvasion</i>			0,656
ja	13 (86,7%)	2 (13,3%)	
<i>Perineurales Wachstum</i>			1,000
ja	11 (91,7%)	1 (8,3%)	
<i>Nekrosen</i>			0,491
ja	39 (86,7%)	6 (13,3%)	
<i>Vorschädigung</i>			0,423
keine	43 (89,6%)	5 (10,4%)	
chronisch aktinisch/UV	43 (93,5%)	3 (6,5%)	

	Gesamtmetastasierung		Signifikanz (p-Wert)
	Nein (%)	Ja (%)	
Radioderm/ Z.n. Radiatio	2 (66,7%)	1 (33,3%)	
andere	2 (100,0%)	0 (0,0%)	
<i>Operative Tumorresektion</i>			1,000
Nein	1 (100,0%)	0 (0,0%)	
Ja	89 (90,8%)	9 (9,2%)	
<i>Primäre Radiatio</i>	3 (100,0%)	0 (0,0%)	1,000
ja			
<i>Alter bei ED in Jahren</i>			0,181
<i>größter Primärtumordurchmesser in mm</i>			0,340
<i>Tumordicke (n. Breslow) in mm</i>			0,173
<i>Anzahl notwendiger OPs</i>			0,231
<i>Sicherheitsabstand bei R0 in mm</i>			0,339
<i>Zeit ED bis Lokalrezidiv in Monaten</i>			0,505
<i>Anzahl Lokalrezidive</i>			0,310

Tab. 23: Tumorcharakteristika bei Lokalrezidiven (ohne Signifikanz)

	Lokalrezidive		Signifikanz (p-Wert)
	Nein (%)	Ja (%)	
<i>Geschlecht</i>			0,060
männlich	138 (84,1%)	26 (15,9%)	
weiblich	19 (67,9%)	9 (32,1%)	
<i>Lokalisation Primärtumor</i>			0,238
<i>Rezidivtumor</i>			0,112
Ja	23 (82,1%)	5 (17,9%)	
<i>Ausdehnung Primärtumor</i>			0,104
eine anatomische Region	146 (83,4%)	29 (16,6%)	
2 anatomische Regionen	10 (62,5%)	6 (37,5%)	
3 oder mehr Regionen	1 (100,0%)	0 (0,0%)	
<i>Primärtumordurchmesser</i>			0,774
<2 cm	47 (87,0%)	7 (13,0%)	
2-5 cm	8 (80,0%)	2 (20,0%)	
≥5 cm	1 (100,0%)	0 (0,0%)	
<i>Invasionstiefe (max. vertikal)</i>			0,138
Dermis	21 (91,3%)	2 (8,7%)	
Subkutis	55 (85,9%)	9 (14,1%)	
Faszie/Muskulatur	26 (83,9%)	5 (16,1%)	
Knochen/Knorpel	36 (72,0%)	14 (28,0%)	
<i>vertikale Invasionstiefe</i>			0,070
oberflächlich (Dermis, Subkutis)	77 (87,5%)	11 (12,5%)	
tief (Muskel, Faszie, Knochen, Knorpel)	61 (76,3%)	19 (23,8%)	
<i>Zelltyp</i>			0,501
spindelzellig	63 (84,0%)	12 (16,0%)	
pleomorphzellig	30 (75,0%)	10 (25,0%)	
spindel- und pleomorphzellig	39 (79,6%)	10 (20,4%)	
<i>Lymphgefäßinvasion</i>			0,149
ja	10 (66,7%)	5 (33,3%)	
<i>Perineurales Wachstum</i>			0,452
ja	9 (75,0%)	3 (25,0%)	
<i>Nekrosen</i>			0,249
ja	34 (75,6%)	11 (24,4%)	
<i>Vorschädigung</i>			0,372

	Lokalrezidive		Signifikanz (p-Wert)
	Nein (%)	Ja (%)	
keine	65 (84,4%)	12 (15,6%)	
chronisch aktinisch/UV	85 (81,0%)	20 (19,0%)	
Radioderm/ Z.n. Radiatio	2 (50,0%)	2 (50,0%)	
andere	5 (83,3%)	1 (16,7%)	
<i>Operative Tumorresektion</i>			1,000
Nein	2 (100,0%)	0 (0,0%)	
Ja	155 (81,6%)	35 (18,4%)	
<i>Primäre Radiatio</i>			0,556
Ja	3 (75,0%)	1 (25,0%)	
<i>Adjuvante Chemotherapie</i>			0,455
Ja	2 (66,7%)	1 (33,3%)	
<i>Alter bei ED in Jahren</i>			0,060
<i>größter Primärtumordurchmesser in mm</i>			0,605
<i>Tumordicke (n. Breslow) in mm</i>			0,131

Lebenslauf**Charlotte Anna Diekmann****Zu meiner Person**

Adresse	Rödder 126 48249 Dülmen
Telefon	0151 21277826
E-Mail	charlotte.diekmann@gmx.de
Geburtsdatum und -ort	27 Oktober 1989 in Haltern am See
Familienstand	ledig
Staatsangehörigkeit	deutsch

Schulischer Werdegang

08/1996 - 07/2000	St. Georg Grundschule, Dülmen-Hiddingsel
08/2000 - 06/2009	Annette von Droste Hülshoff Gymnasium, Dülmen Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Studium

10/2009 - 09/2010	Rheinische Friedrich-Wilhelms Universität zu Bonn Studium der „Chemie“ für 2 Semester
10/2010 – 12/2015	Friedrich-Schiller-Universität zu Jena - Studium der Zahnmedizin mit erfolgreichem Bestehen der Zahnärztlichen Prüfung und Approbation im Dezember 2015
Seit 2014	Doktorandin der FSU Jena in Kooperation mit der Fachklinik Hornheide (Münster)

Sprachkenntnisse

Englisch	fließend
Französisch	Schulkenntnisse (Grundkenntnisse)
Russisch	Schulkenntnisse (Grundkenntnisse)

Dülmen, 21. März 2016

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:

Prof. Dr. Dr. S. Schultze-Mosgau, Friedrich-Schiller-Universität Jena

Prof. Dr. Dr. M. Klein, Fachklinik Hornheide - Münster

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Dülmen, 21. März 2016

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: WHO-Klassifikation undifferenzierter/ unklassifizierter Sarkome nach (Petersen 2013)	10
Tab. 2: WHO-Klassifikation von Tumoren ungewisser Differenzierung nach (Petersen 2013)	10
Tab. 3: Häufigste Weichteilsarkome des Erwachsenen nach (Zeller und zur Hausen 1995)	12
Tab. 4: TMN-Klassifikation von Weichteiltumoren (Windhager et al. 2002, Wittekind und Wagner 1997)	13
Tab. 5: Stadieneinteilung der UICC nach (Spiessl et al. 1993)	14
Tab. 6: Morphologische Varianten eines AFX nach (Brenn 2014)	17
Tab. 7: Differentialdiagnostik der AFX nach (Brenn 2014)	23
Tab. 8: Immunhistochemische Markerpalette der Fachklinik Hornheide	28
Tab. 9: Invasion der Hautschichten nach abschließender histologischer Einordnung	33
Tab. 10: Tumorcharakteristika der Tumorarten AFX, DS und PS	35
Tab. 11: Alter bei Erstdiagnose	36
Tab. 12: Therapie und Outcome der Tumorarten AFX, DS und PS	39
Tab. 13: Fernmetastasierung von DS und PS (nach Ausschluss von AFX)	41
Tab. 14: Tumorcharakteristika bei Fernmetastasierung	43
Tab. 15: Tumorcharakteristika bei lokoregionärer Metastasierung	45
Tab. 16: Tumorcharakteristika bei Gesamtmetastasierung	48
Tab. 17: Tumorcharakteristika von Lokalrezidiven	50
Tab. 18: Tumorcharakteristika von AFX, DS und PS (ohne Signifikanz)	71
Tab. 19: Therapie- & Outcome-Daten von AFX, DS und PS (ohne Signifikanz)	72
Tab. 20: Tumorcharakteristika bei Fernmetastasierung (ohne Signifikanz)	73
Tab. 21: Tumorcharakteristika bei lokoregionärer Metastasierung (ohne Signifikanz)	75
Tab. 22: Tumorcharakteristika bei Gesamtmetastasierung (ohne Signifikanz)	77
Tab. 23: Tumorcharakteristika bei Lokalrezidiven (ohne Signifikanz)	79

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Immunhistochemische Marker zur Abgrenzung pleomorpher Spindelzelltumoren nach (Ziemer 2012)	21
Abb. 2: Absolute Altersverteilung bei Erstdiagnose	31
Abb. 3: Relative Verteilung der Patienten anhand der Lokalisation des Primärtumors	32
Abb. 4: Neurotropismus bei perineuralem Wachstum (400x).....	34
Abb. 5: Relative Verteilung der Patienten bzgl. der Anzahl notwendiger Operationen zur.....	38
Abb. 6: AFX mit zur Tiefe hin bulbär verdrängendem Wachstum	55
Abb. 7: Wachstumsverhalten des DS 1:.....	55
Abb. 8: Wachstumsverhalten des DS 2:.....	55
Abb. 9: Wachstumsschwerpunkt des AFX mit Kontakt zur Epidermis (100x)	56
Abb. 10: Wachstumsschwerpunkt des PS	56
Abb. 11: Lymphgefäßinvasion (200x)	56
Abb. 12: Nekrosen (200x).....	56
Abb. 13: Solare Elastose bei AFX (25x).....	57

Danksagung

Hiermit danke ich allen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben:

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Dr. Schultze-Mosgau für das Ermöglichen dieser Arbeit in der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie/Plastische Chirurgie der Universität Jena.

Mein herzlichster Dank gebührt Herrn Prof. Dr. Dr. Klein, Chefarzt der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Fachklinik Hornheide, für die Vergabe des Themas sowie die freundliche und wissenschaftliche Unterstützung beim Verfassen der Arbeit.

Weiterhin möchte ich Herrn Dr. Dr. Wermker, Oberarzt der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Fachklinik Hornheide für die schnelle und umfassende Unterstützung und Betreuung beim Auswerten der Daten herzlich danken.

Ein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. Hallermann, Oberarzt der Abteilung für Dermatologie, dermatologische Strahlentherapie und Dermatohistopathologie der Fachklinik Hornheide für die freundliche Unterstützung bei der Reevaluation des histologischen Datenmaterials.

Mein besonderer Dank gilt weiterhin Herrn Dr. Dr. Peisker, Arzt und Fachzahnarzt der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie/Plastische Chirurgie der Universität Jena, für die freundliche Unterstützung bei der Finalisierung der Promotionsschrift.

Frau Leygraf danke ich für die freundliche Aufnahme im Labor und die tatkräftige Unterstützung während der Versuchsdurchführung.

Nicht zuletzt danke ich meiner Familie und Freunden für die allumfassende Unterstützung bei der Erstellung der Arbeit.